

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

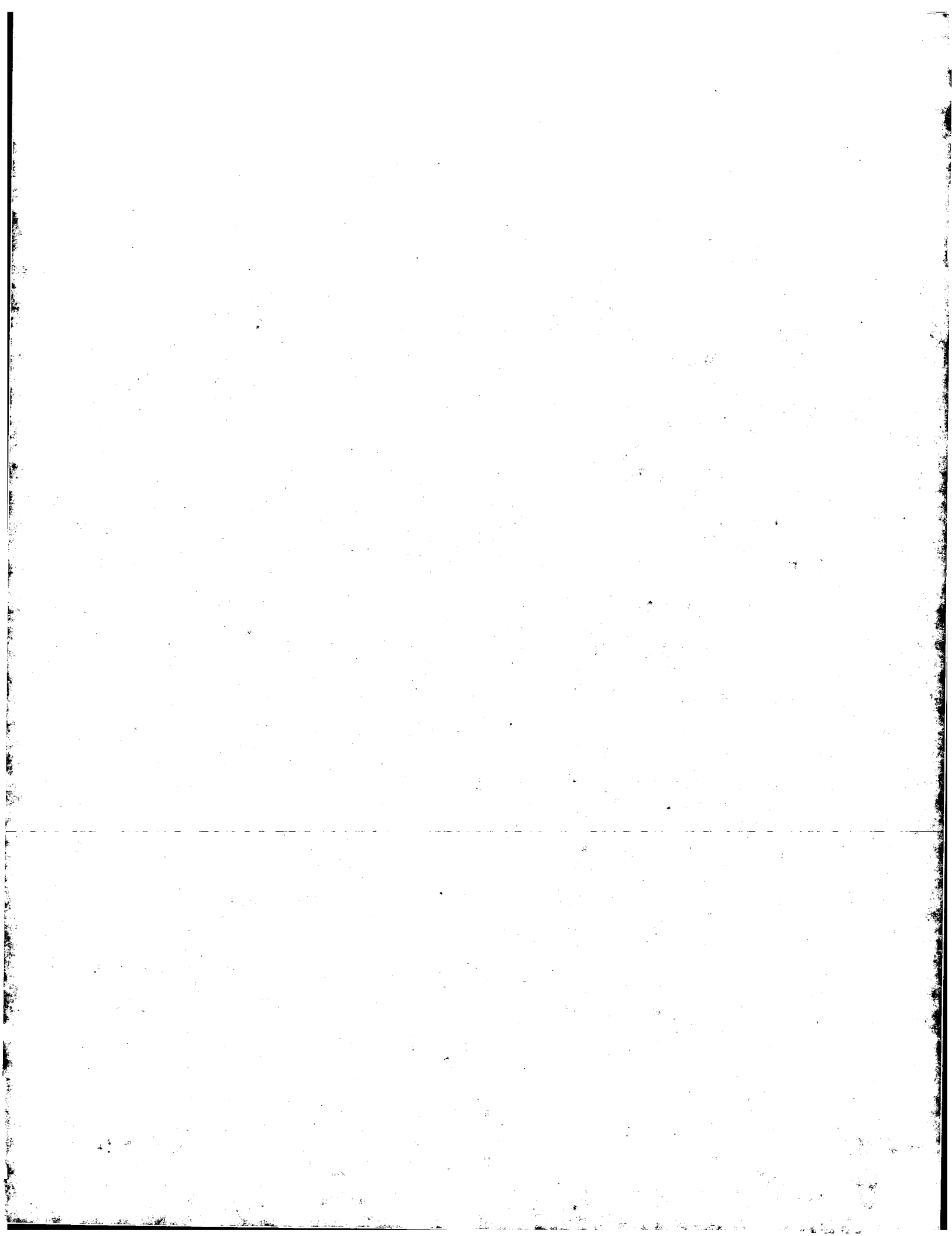
Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Problem Image Mailbox.



⑤1

Int. Cl. 2:

C 07 D 207/26

A 61 K 31/40

①9

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



DT 26 19 638 A 1

①1

Offenlegungsschrift 26 19 638

②1

Aktenzeichen:

P 26 19 638.3

②2

Anmeldetag:

4. 5. 76

④3

Offenlegungstag:

17. 11. 77

③0

Unionspriorität:

③2 ③3 ③1 —

⑤4

Bezeichnung:

Pyrrolidone und Verfahren zu ihrer Herstellung

⑦1

Anmelder:

Hoechst AG, 6000 Frankfurt

⑦2

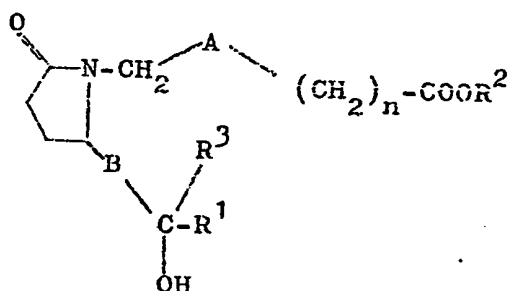
Erfinder:

Beck, Gerhard, ipl.-Chem. Dr., 6000 Frankfurt;
Kunstmann, Rudolf, Dipl.-Chem. Dr., 6201 Breckenheim;
Lerch, Ulrich, Dipl.-Chem. Dr., 6238 Hofheim;
Schölkens, Bernward, Dr., 6232 Bad Soden

DT 26 19 638 A 1

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



I

in welcher bedeuten

- R^1 einen geraden, verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 1 - 10 Kohlenstoffatomen oder einen cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 - 7 Kohlenstoffatomen, welche jeweils substituiert sein können durch
- a) einen geraden, verzweigten Alkoxy-, Alkylthio-, Alkenyloxy- oder Alkenylthio- rest mit 1 - 5 Kohlenstoffatomen,
 - b) einen Phenoxyrest, der seinerseits durch eine gegebenenfalls halogensubstituierte Alkylgruppe mit 1 - 3 Kohlenstoffatomen, Halogenatome, einen gegebenenfalls halogensubstituierten Phenoxyrest oder einen Alkoxyrest mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen mono- oder disubstituiert sein kann,
 - c) einen Furyloxy-, Thienyloxy- oder Benzyloxyrest, welche ihrerseits im Kern durch eine gegebenenfalls halogensubstituierte Alkylgruppe mit 1 - 3 Kohlenstoffatomen, Halogenatome oder eine Alkoxygruppe mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen mono- oder disubstituiert sein können,
 - d) eine Trifluormethyl- oder Pentafluoräthylgruppe,
 - e) einen Cycloalkylrest mit 3 - 7 Kohlenstoffatomen,
 - f) einen Phenyl-, Thienyl- oder Furylrest, welche ihrerseits durch eine gegebenenfalls halogensubstituierte Alkyl-Gruppe mit 1 - 3 Kohlenstoffatomen, Halogenatom

7709846/0258

- 69 -

oder eine Alkoxygruppe mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen mono- oder disubstituiert sein können,

R^2 einen geradkettigen, verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen oder cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 2 - 6 Kohlenstoffatomen, einen araliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 7 oder 8 Kohlenstoffatomen oder, falls nicht gleichzeitig R^1 Wasserstoff, R^3 n-Pentyl, A die $-CH_2-CH_2-$ -Gruppe, B die $-CH=CH-$ -Gruppe und n die Zahl drei bedeuten, eine Methyl-Gruppe oder ein Wasserstoffatom,

R^3 Wasserstoff oder einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, einen Alkenyl- oder Alkynylrest mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder einen araliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 7 oder 8 Kohlenstoffatomen,

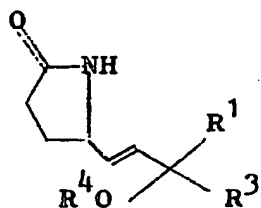
A und B eine $-CH_2-CH_2-$ - oder eine $-CH=CH-$ -Gruppe, wobei A und B gleich oder verschieden sein können, jedoch nicht gleichzeitig eine $-CH=CH-$ -Gruppe bedeuten können,

n die Zahl zwei, drei oder vier

sowie die physiologisch verträglichen Metall- oder Aminsalze dieser Verbindungen.

2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man

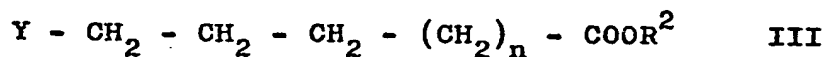
a₁) eine Verbindung der Formel II



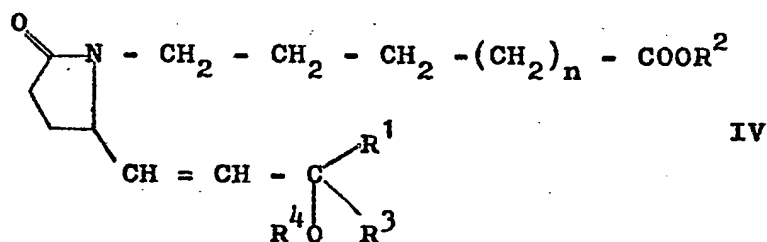
II

worin R^1 und R^3 die zur Formel I angegebene Bedeutung

haben, und R^4 eine unter sauren Bedingungen abspaltbare Schutzgruppe darstellt, mit einer Base am Stickstoff deprotoniert und das so gebildete Anion mit einem Carbonsäurederivat der Formel III



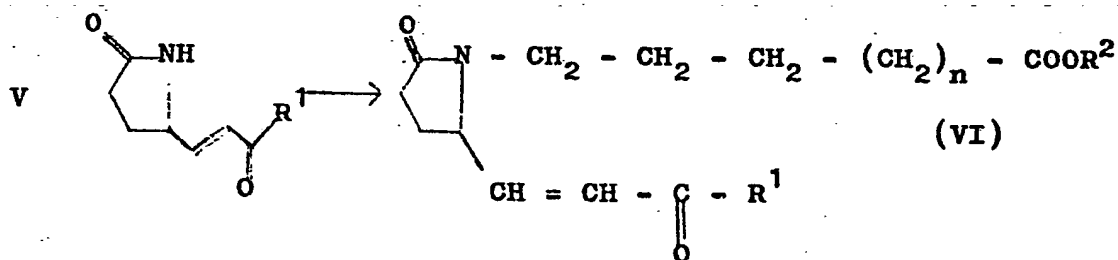
worin R^2 und n die zur Formel I angegebene Bedeutung haben und Y ein in einer nukleophilen Substitution ersetzbares Radikal darstellt, zu einer Verbindung der Formel IV



umsetzt,

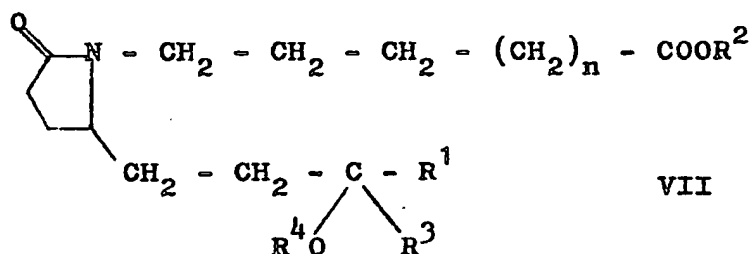
a₂) die Alkoholschutzgruppe R^4 in einer Verbindung der Formel IV abspaltet, wobei eine Verbindung der Formel I entsteht, worin A eine $-CH_2-CH_2-$ -Gruppe und B eine $-CH=CH-$ -Gruppe bedeutet, und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ein physiologisch verträgliches Metall- oder Aminsalt überführt, oder

a_{2.1}) eine Verbindung der Formel V wie unter a₁) beschrieben zu einer Verbindung der Formel VI



worin R^1 , R^2 und n die zur Formel I angegebenen Bedeutung haben, umsetzt,

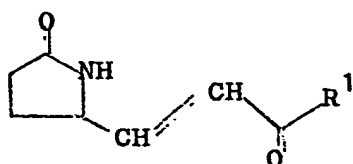
- a_{2.2}) in einer Verbindung der Formel VI die Ketonfunktion reduziert oder mit einer metallorganischen Verbindung, hergestellt aus $R^3 - X$, worin X ein Halogenatom bedeutet, R^3 die zur Formel I genannte Bedeutung hat, jedoch nicht Wasserstoff sein kann, umgesetzt, wobei man eine Verbindung der Formel I, worin A eine $-CH_2-CH_2-$ -Gruppe und B eine $-CH=CH-$ -Gruppe bedeuten, erhält, und gegebenenfalls
- a₃) die Verbindung der Formel I, worin A eine $-CH_2-CH_2-$ -Gruppe und B eine $-CH=CH-$ -Gruppe bedeuten, hydriert, wobei eine Verbindung der Formel I, worin A und B jeweils eine $-CH_2-CH_2-$ -Gruppe bedeuten, resultiert, und diese Verbindung gegebenenfalls in ein physiologisch verträgliches Metall- oder Aminsalt überführt, oder
- a_{3.1}) eine Verbindung der Formel IV hydriert, wobei eine Verbindung der Formel VII entsteht,



worin R^1 , R^2 , R^3 und n die zur Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen und R^4 eine unter sauren Bedingungen abspaltbare Schutzgruppe darstellt, und

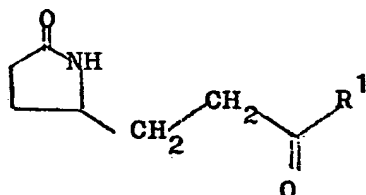
- a_{3.2}) in einer Verbindung der Formel VII die Alkoholschutzgruppe abspaltet, wobei eine Verbindung der Formel I entsteht, worin A und B jeweils eine $-CH_2-CH_2-$ -Gruppe bedeuten, und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung in ein physiologisch verträgliches Metall- oder Aminsalt überführt, oder

- b_{1.1}) in einer Verbindung der Formel V



V

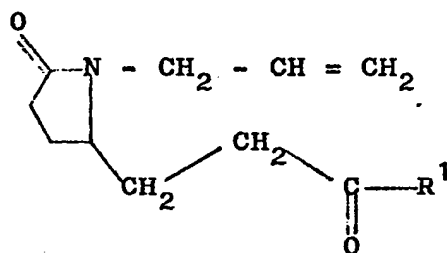
die Doppelbindung hydriert, wobei eine Verbindung der Formel VIII entsteht, worin R¹ die zur Formel I ange-



VIII

gebene Bedeutung hat,

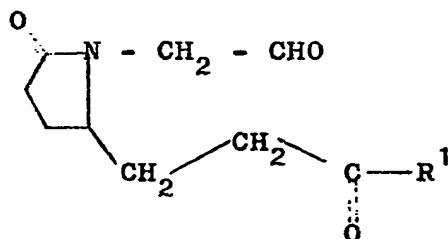
- b_{1.2}) die Verbindung der Formel VIII mit einer Base am Stickstoff deprotoniert und das gebildete Anion mit einem Allylhalogenid zu einer Verbindung der Formel IX



IX

umsetzt, worin R¹ die zur Formel I angegebene Bedeutung hat,

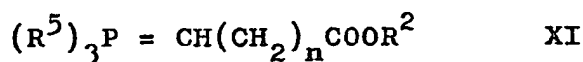
- b_{1.3}) die erhaltene Verbindung der Formel IX einer Ozonolyse unterwirft, wobei ein Aldehyd der Formel X



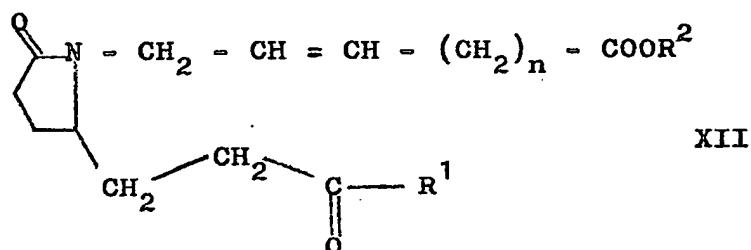
X

ntsteht, worin R¹ die zur Formel I angegebene Bedeutung hat,

b_{1.4}) den erhaltenen Aldehyd der Formel X mit einem Ylid der Formel XI

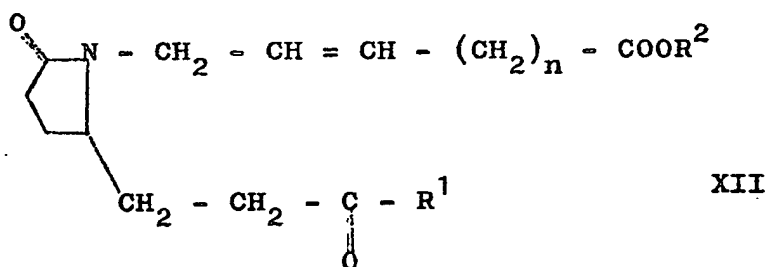


worin n und R² die zur Formel I angegebene Bedeutung haben, oder R² auch ein Alkalimetallatom darstellen kann, die R⁵ gleiche oder verschiedene, geradkettige (C₁ - C₄)-Alkylreste oder Phenylreste bedeuten, zu einer Verbindung der Formel XII



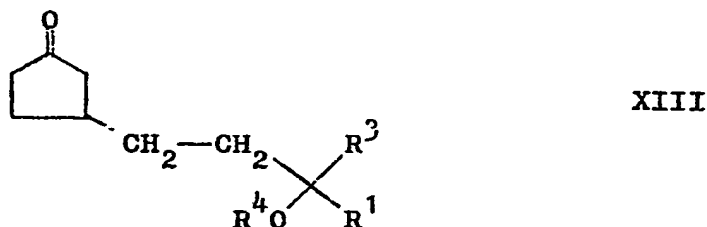
umsetzt, worin R¹, R² und n die zur Formel I angegebenen Bedeutungen haben,

b_{1.5}) die Ketogruppe der Verbindung der Formel XII



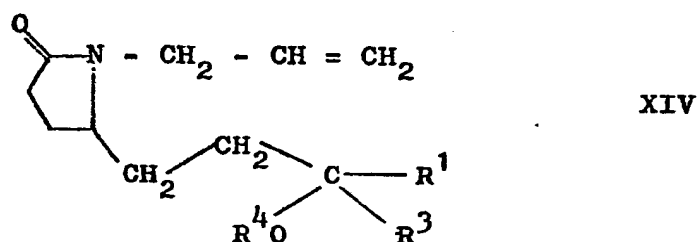
mit einer metallorganischen Verbindung, hergestellt aus R³ - X, worin X ein Halogenatom darstellt, und R³ die zur Formel I genannte Bedeutung hat, jedoch nicht Wasserstoff sein kann, umsetzt, oder die Ketogruppe in XII reduziert, wobei eine Verbindung der Formel I entsteht, worin A eine -CH=CH-Gruppe und B eine -CH₂-CH₂-Gruppe darstellt, und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ein physiologisch verträgliches Metall- oder Aminsalt überführt, oder

- b_{2.1}) in einer Verbindung der Formel II die Doppelbindung hydriert, wobei eine Verbindung der Formel XIII



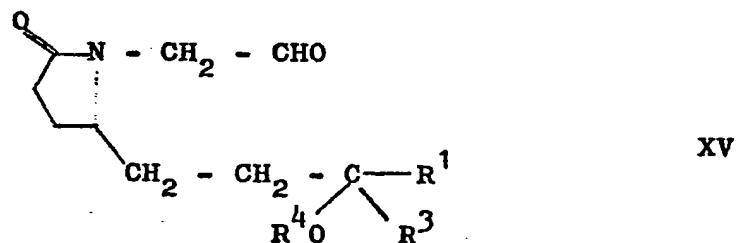
entsteht, worin R¹ und R³ die zur Formel I angegebene Bedeutung haben und R⁴ eine unter sauren Bedingungen leicht abspaltbare Gruppe darstellt,

- b_{2.2}) die erhaltene Verbindung der Formel XIII mit einer Base am Stickstoff deprotoniert, und das gebildete Anion mit einem Allylhalogenid zu einer Verbindung der Formel XIV



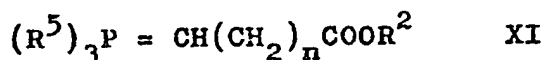
umsetzt, worin R¹ und R³ die zur Formel I angegebenen Bedeutungen haben und R⁴ eine unter sauren Bedingungen leicht abspaltbare Schutzgruppe darstellt,

- b_{2.3}) die erhaltene Verbindung der Formel XIV einer Ozonolys unterwirft, wobei ein Aldehyd der Formel XV

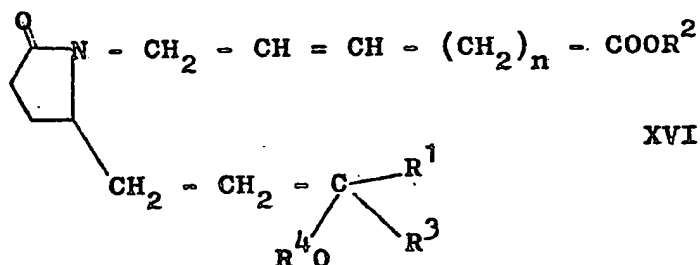


entsteht, worin R¹ und R³ die zur Formel I angegebenen Bedeutungen haben und R⁴ einen unter sauren Bedingungen leicht abspaltbaren Rest darstellt,

b_{2.4}) d n erhaltenen Aldehyd der Formel XV mit einem Ylid der Form I XI



worin n und R² die zur Formel I angegebene Bedeutung hat, oder R² auch ein Alkalimetallatom darstellt und die R⁵ gleiche oder verschiedene, geradkettige (C₁ - C₄) - Alkylreste oder Phenylreste bedeuten, zu einer Verbindung der Formel XVI

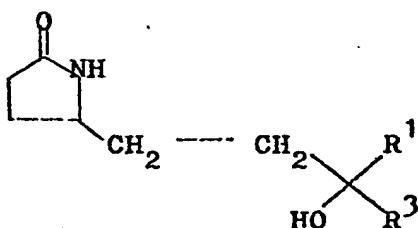


umsetzt, worin R¹, R², R³ und n die zur Formel I angegebenen Bedeutungen haben und R⁴ eine unter sauren Bedingungen leicht abspaltbare Schutzgruppe darstellt,

b_{2.5}) aus einer Verbindung der Formel XVI die Schutzgruppe R⁴ abspaltet, wobei eine Verbindung der Formel I entsteht, worin A eine -CH=CH-Gruppe und B eine -CH₂-CH₂-Gruppe darstellen, und gegebenenfalls

b₃) eine Verbindung der Formel I, worin A eine -CH=CH-Gruppe und B eine -CH₂-CH₂-Gruppe bedeutet, zu einer Verbindung der Formel I hydriert, worin A und B jeweils eine -CH₂-CH₂-Gruppe darstellen, oder

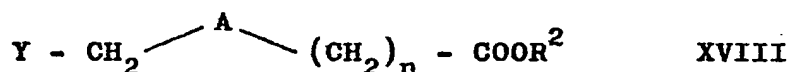
b_{4.1}) die Ketonfunktion in einer Verbindung der Formel VIII reduziert oder mit einer metallorganischen Verbindung, hergestellt aus R³ - X', worin X' ein Halogenatom darstellt, R³ die zur Formel I genannte Bedeutung hat, jedoch nicht Wasserstoff darstellen kann, umgesetzt, wobei eine Verbindung der Formel XVII



XVII

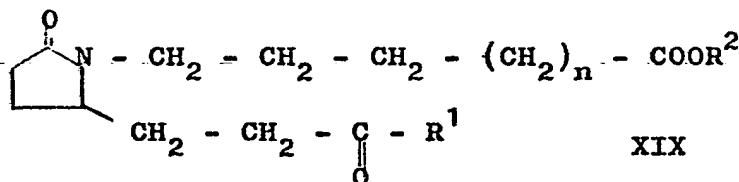
worin R^1 und R^3 die zur Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, entsteht, und

- b_{4.2}) die Verbindung der Formel XVII mit einer Base am Stickstoff deprotoniert und das gebildete Anion mit einem Carbonsäurederivat der Formel XVIII



worin R^2 , A und n die zur Formel I angegebene Bedeutung haben und Y ein in einer nukleophilen Substitution ersetzbares Radikal darstellt, umgesetzt, wobei eine Verbindung der Formel I entsteht, worin A eine $-CH_2-CH_2-$ oder eine $-CH=CH-$ Gruppe und B eine $-CH_2-CH_2-$ Gruppe bedeutet, oder

- c₁) eine Verbindung der Formel VIII mit einer Base am Stickstoff deprotoniert und das gebildete Anion mit einem Carbonsäurederivat der Formel III umgesetzt, wobei eine Verbindung der Formel XIX



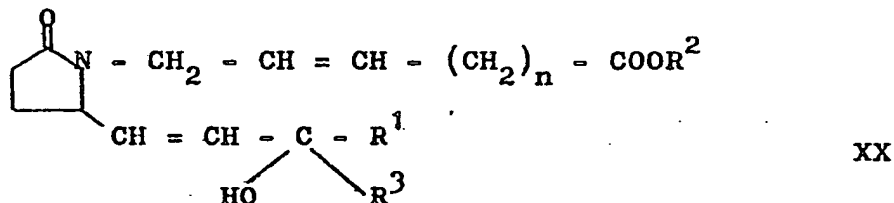
XIX

worin R^1 , R^2 und n die zur Formel I angegebenen Bedeutungen haben, entsteht, und

- c₂) die Ketonfunktion der Verbindung der Formel XIX reduziert oder mit einer metallorganischen Verbindung hergestellt aus $R^3 - X$, worin X ein Halogenatom bedeutet und R^3 die zur Formel I genannte Bedeutung hat, jedoch nicht Wasser-

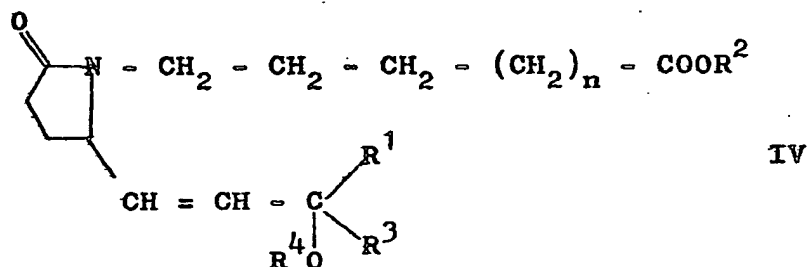
stoff darstellen kann, umgesetzt, wobei eine Verbindung der Formel I entsteht, worin A und B jeweils eine $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ Gruppe darstellen, oder

d) eine Verbindung der Formel XX



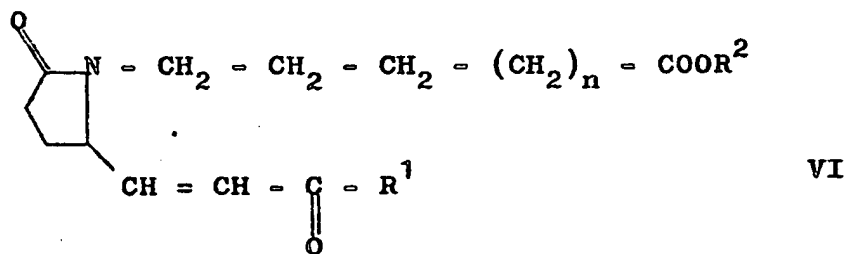
hydriert, wobei eine Verbindung der Formel I entsteht, worin A und B jeweils eine $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ Gruppe darstellen.

3. Verbindungen der Formel IV



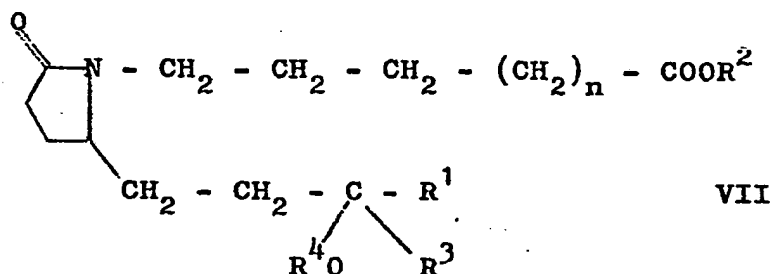
worin R^1 , R^2 und R^3 die zur Formel I genannte Bedeutung haben und R^4 eine unter sauren Bedingungen leicht abspaltbare Schutzgruppe bedeutet.

4. Verbindungen der Formel VI



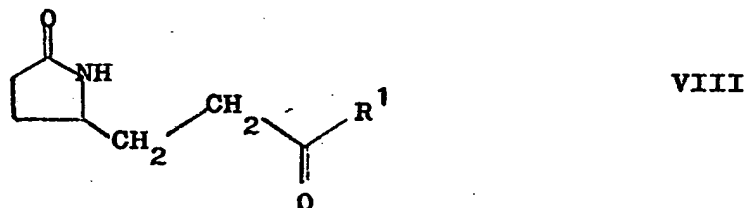
worin R^1 und R^2 die zur Formel I genannte Bedeutung haben.

5. Verbindungen der Formel VII



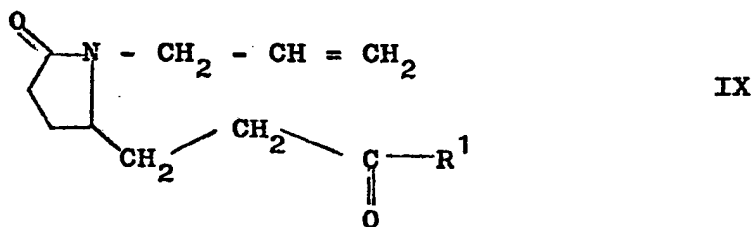
worin R^1 , R^2 und R^3 die zur Formel I genannte Bedeutung haben und R^4 eine unter sauren Bedingungen abspaltbare Schutzgruppe bedeutet.

6. Verbindungen der Formel VIII



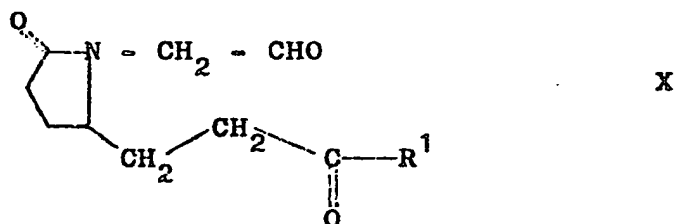
worin R^1 die zur Formel I angegebene Bedeutung hat.

7. Verbindungen der Formel IX



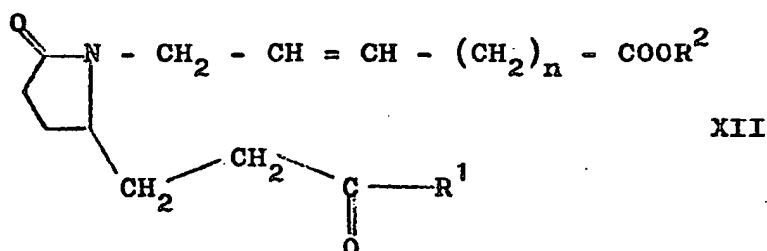
worin R^1 die zur Formel I angegebene Bedeutung hat.

8. Verbindungen der Formel X



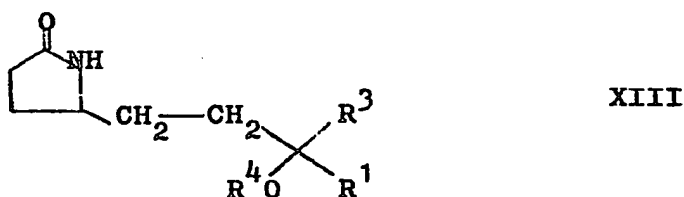
worin R¹ die zur Formel I angegebene Bedeutung hat.

9. Verbindungen der Formel XII



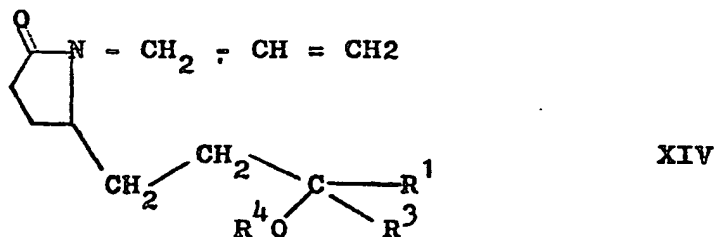
worin R¹ und R² die zur Formel I angegebene Bedeutung haben.

10. Verbindungen der Formel XIII



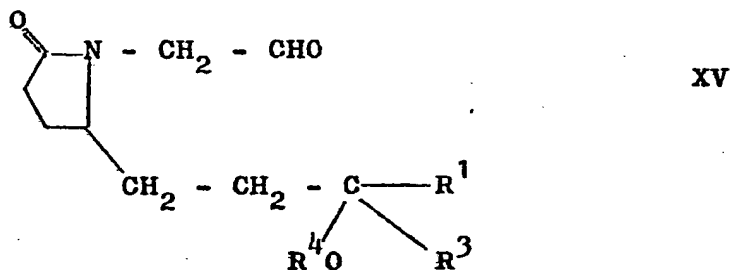
worin R¹ und R³ die zur Formel I angegebene Bedeutung haben
und R⁴ eine unter sauren Bedingungen abspaltbare Schutz-
gruppe bedeutet.

11. Verbindungen der Formel XIV



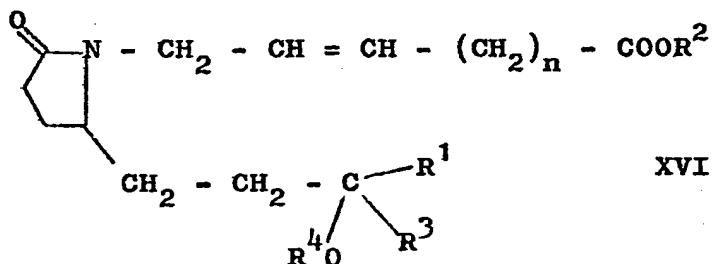
worin R^1 und R^3 die zur Formel I angegebene Bedeutung haben und R^4 eine unter sauren Bedingungen abspaltbare Schutzgruppe bedeutet.

12. Verbindungen der Formel XV



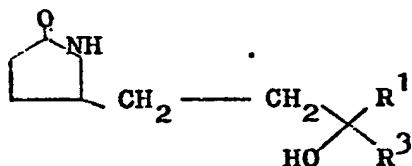
worin R^1 und R^3 die zur Formel I angegebene Bedeutung haben und R^4 eine unter sauren Bedingungen abspaltbare Schutzgruppe bedeutet.

13. Verbindungen der Formel XVI



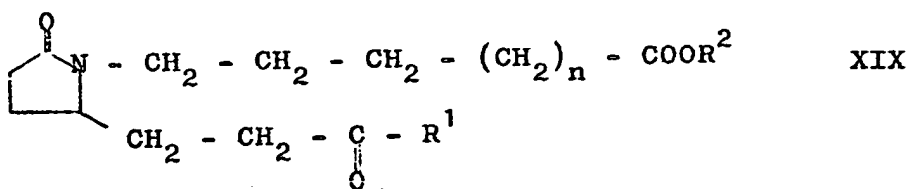
worin R^1 und R^3 die zur Formel I angegebene Bedeutung haben und R^4 eine unter sauren Bedingungen abspaltbare Schutzgruppe bedeutet.

14. Verbindungen der Formel XVII



worin R^1 und R^3 die zur Formel I angegebene Bedeutung haben.

15. Verbindungen der Formel XIX



worin R^1 und R^2 die zur Formel I angegebene Bedeutung haben.

16. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der in Anspruch 1 genannten Formel I, gegebenenfalls mit üblichen pharmazeutischen Trägern und/oder Stabilisatoren, in eine therapeutisch geeignete Anwendungsform bringt.

17. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung der in Anspruch 1 genannten Formel I oder bestehend aus einer solchen Verbindung.

18. Verwendung einer Verbindung der in Anspruch 1 genannten Formel I in Arzneimitteln oder als Arzneimittel.

Aktenzeichen:

HOE 76/F 095

Datum: 3. Mai 1976

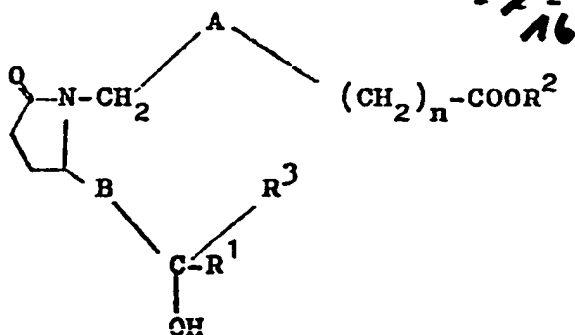
Dr.LA/W

PYRROLIDONE UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG

Prostaglandine sind eine Gruppe von Naturstoffen, die aus verschiedenen Tiergeweben isoliert wurden. In Säugern sind sie für eine Vielzahl von physiologischen Wirkungen verantwortlich. Die natürlichen Prostaglandine besitzen ein Kohlenstoffgerüst von im allgemeinen 20 Kohlenstoffatomen und unterscheiden sich vornehmlich durch den Mehr- oder Mindergehalt von Hydroxylgruppen bzw. Doppelbindungen im Cyclopentanring (bezüglich der Struktur und Wirkung von Prostaglandinen siehe unter anderem M.F. Cuthbert "The Prostaglandins, Pharmacological and Therapeutic Advances", William Heinemann Medical Books, Ltd. London (1973)).

Die Synthese von nicht natürlich vorkommenden Analoga von Prostansäuren, in denen die Vielzahl der pharmakologischen Wirkungen der natürlichen Prostansäuren differenziert sind, gewinnt zunehmend an Bedeutung. In den deutschen Patentanmeldungen P 25 28 664.0 und P 25 56 326.2 werden erstmals Prostaglandine beschrieben, worin der Kohlenstoff der 8-Position der natürlichen Prostaglandine durch Stickstoff ersetzt ist. Unabhängig davon ist in Tetrahedron Letters 2931 (1975) die Synthese eines einzigen Vertreters dieses Typs beschrieben.

Die vorliegende Erfindung betrifft nun neue, den Prostaglandinen analoge Verbindungen der Formel I



2619638

I

in welcher bedeuten

R^1 einen geraden, verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 1 - 10 Kohlenstoffatomen oder einen cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 - 7 Kohlenstoffatomen, welche jeweils substituiert sein können durch

- a) einen geraden, verzweigten Alkoxy-, Alkylthio-, Alkenyloxy- oder Alkenylthioest mit 1 - 5 Kohlenstoffatomen,
- b) einen Phenoxyrest, der seinerseits durch eine gegebenenfalls halogensubstituierte Alkylgruppe mit 1 - 3 Kohlenstoffatomen, Halogenatome, einen gegebenenfalls halogensubstituierten Phenoxyrest oder einen Alkoxyrest mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen mono- oder disubstituiert sein kann,
- c) einen Furyloxy-, Thienyloxy- oder Benzyloxyrest, welche ihrerseits im Kern durch eine gegebenenfalls halogensubstituierte Alkylgruppe mit 1 - 3 Kohlenstoffatomen, Halogenatome oder eine Alkoxygruppe mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen mono- oder disubstituiert sein können,
- d) eine Trifluormethyl- oder Pentafluoräthylgruppe,
- e) einen Cycloalkylrest mit 3 - 7 Kohlenstoffatomen,
- f) einen Phenyl-, Thienyl- oder Furylrest, welcher seinerseits durch eine gegebenenfalls halogensubstituierte Alkylgruppe

- 3 -

709846/0258

mit 1 - 3 Kohlenstoffatomen, Halogenatome oder eine Alkoxygruppe mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen mono- oder disubstituiert sein können,

R^2 einen geradkettigen, verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen oder cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 2 - 6 Kohlenstoffatomen, einen araliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 7 oder 8 Kohlenstoffatomen oder, falls nicht gleichzeitig R^1 Wasserstoff, R^3 n-Pentyl, A die $-CH_2-CH_2-$ -Gruppe, B die $-CH=CH-$ -Gruppe und n die Zahl drei bedeuten, eine Methylgruppe oder ein Wasserstoffatom,

R^3 Wasserstoff oder einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, einen Alkenyl- oder Alkynylrest mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder einen araliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 7 oder 8 Kohlenstoffatomen,

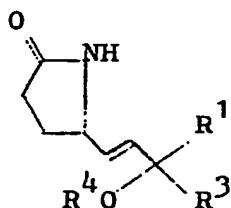
A und B eine $-CH_2-CH_2-$ - oder eine $-CH=CH-$ -Gruppe, wobei A und B gleich oder verschieden sein können, jedoch nicht gleichzeitig eine $-CH=CH-$ -Gruppe bedeuten können,

n die Zahl zwei, drei oder vier

sowie die physiologisch verträglichen Metall- oder Aminsalze dieser Verbindungen.

Gegenstand der Erfindung ist außerdem ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man

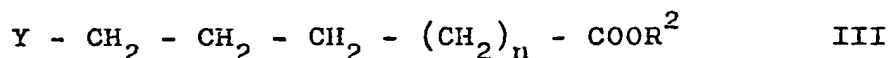
a₁) eine Verbindung der Formel II



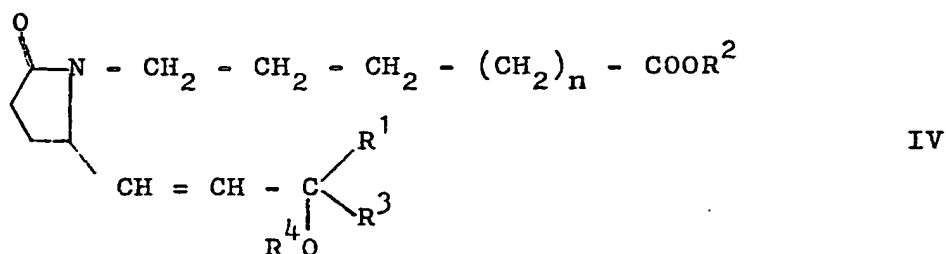
II

2619638

worin R^1 und R^3 die zur Formel I angegebene Bedeutung haben, und R^4 eine unter sauren Bedingungen abspaltbare Schutzgruppe darstellt, mit einer Base am Stickstoff deprotoniert und das so gebildete Anion mit einem Carbonsäurederivat der Formel III



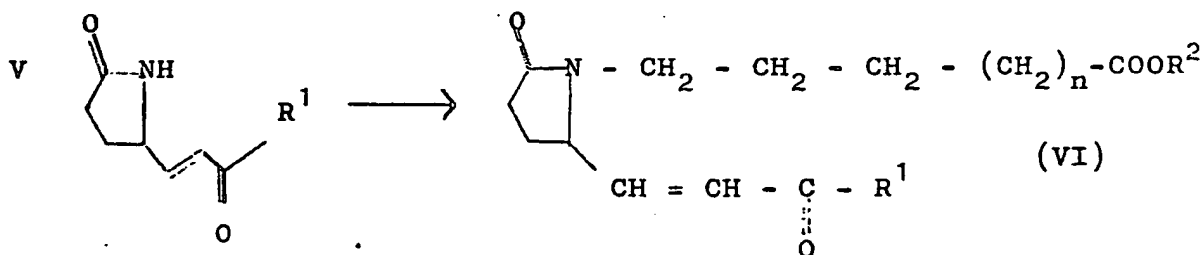
worin R^2 und n die zur Formel I angegebene Bedeutung haben und Y ein in einer nukleophilen Substitution ersetzbares Radikal darstellt, zu einer Verbindung der Formel IV



umsetzt,

a₂) die Alkoholschutzgruppe R^4 in einer Verbindung der Formel IV abspaltet, wobei eine Verbindung der Formel I entsteht, worin A eine $-CH_2-CH_2-$ Gruppe und B eine $-CH=CH-$ Gruppe bedeutet, und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ein physiologisch verträgliches Metall- oder Aminsatz überführt, oder

a_{2.1}) eine Verbindung der Formel V wie unter a₁) beschrieben zu einer Verbindung der Formel VI

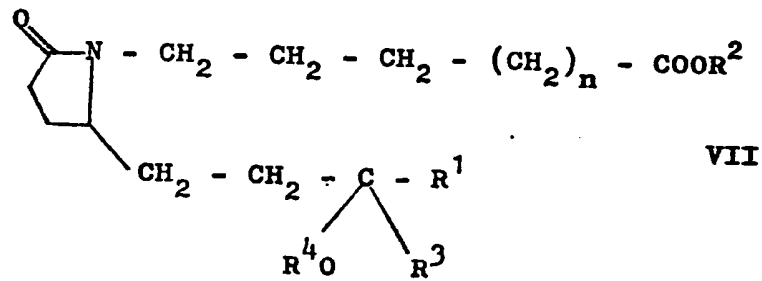


worin R^1 , R^2 und n die zur Formel I angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,

a_{2.2}) in einer Verbindung der Formel VI die Ketonfunktion reduziert oder mit einer metallorganischen Verbindung, hergestellt aus R³ - X, worin X ein Halogenatom bedeutet, R³ die zur Formel I genannte Bedeutung hat, j doch nicht Wasserstoff sein kann, umgesetzt, wobei man eine Verbindung der Formel I, worin A eine -CH₂-CH₂- Gruppe und B eine -CH=CH- Gruppe bedeuten, erhält, und gegebenenfalls

a₃) die Verbindung der Formel I, worin A eine -CH₂-CH₂- Gruppe und B eine -CH=CH- Gruppe bedeuten, hydriert, wobei eine Verbindung der Formel I, worin A und B jeweils eine -CH₂-CH₂- Gruppe bedeuten, resultiert, und diese Verbindung gegebenenfalls in ein physiologisch verträgliches Metall- oder Aminsatz überführt, oder

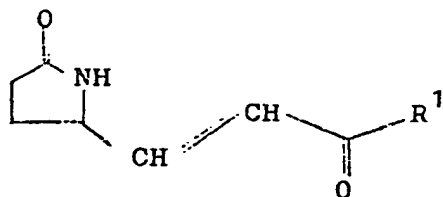
a_{3.1}) eine Verbindung der Formel IV hydriert, wobei eine Verbindung der Formel VII entsteht,



worin R¹, R², R³ und n die zur Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen und R⁴ eine unter sauren Bedingungen abspaltbare Schutzgruppe darstellt, und

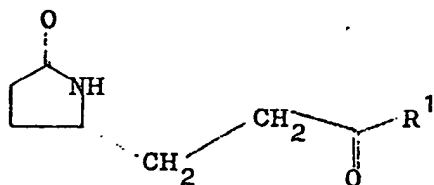
a_{3.2}) in einer Verbindung der Formel VII die Alkoholschutzgruppe abspaltet, wobei eine Verbindung der Formel I entsteht, worin A und B jeweils eine -CH₂-CH₂- Gruppe bedeuten, und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung in ein physiologisch verträgliches Metall- oder Aminsatz überführt, oder

b_{1.1}) in einer Verbindung der Formel V



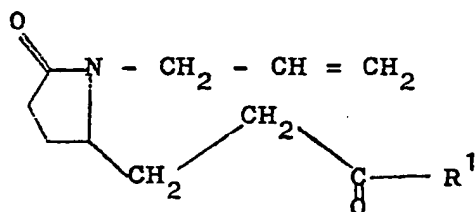
V

die Doppelbindung hydriert, wobei eine Verbindung der Formel VIII entsteht, worin R¹ die zur Formel I angegebene Bedeutung hat,



VIII

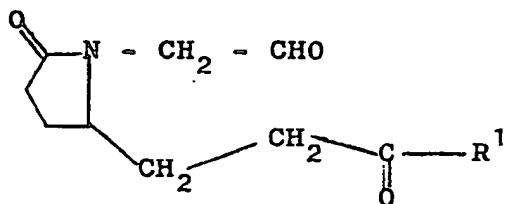
- b_{1.2}) die Verbindung der Formel VIII mit einer Base am Stickstoff deprotoniert und das gebildete Anion mit einem Allylhalogenid zu einer Verbindung der Formel IX



IX

umsetzt, worin R¹ die zur Formel I angegebene Bedeutung hat,

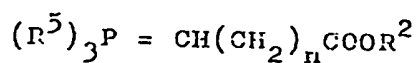
- b_{1.3}) die erhaltene Verbindung der Formel IX einer Ozonolyse unterwirft, wobei ein Aldehyd der Formel X



X

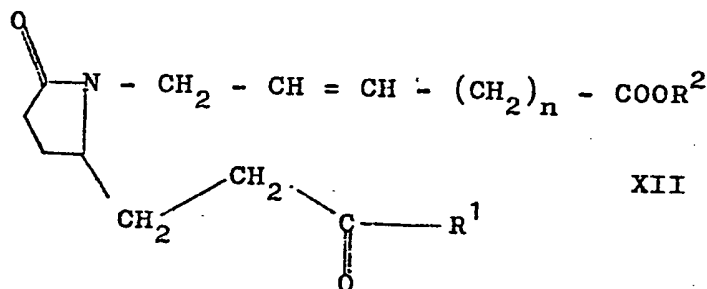
entsteht, worin R¹ die zur Formel I angegebene Bedeutung hat,

- b_{1.4}) den erhaltenen Aldehyd der Formel X mit ein m Ylid der Formel XI



XI

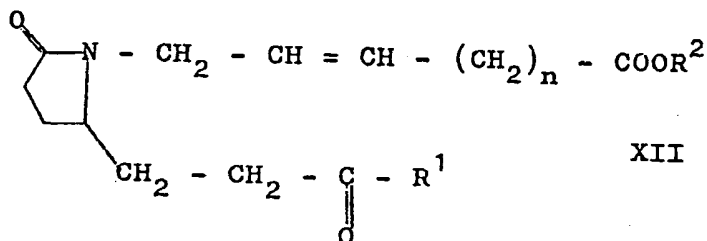
worin n und R^2 die zur Formel I angegebene Bedeutung haben, oder R^2 auch ein Alkalimetallatom darstellen kann, die R^5 gleiche oder verschiedene, geradkettige ($C_1 - C_4$)-Alkylreste oder Phenylreste bedeuten, zu einer Verbindung der Formel XII



XII

umsetzt, worin R^1 , R^2 und n die zur Formel I angegebenen Bedeutungen haben,

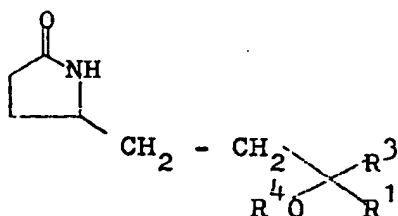
b_{1.5}) die Ketogruppe der Verbindung der Formel XII



XII

mit einer metallorganischen Verbindung, hergestellt aus $R^3 - X'$, worin X' ein Halogenatom darstellt, und R^3 die zur Formel I genannte Bedeutung hat, jedoch nicht Wasserstoff sein kann, umsetzt, oder die Ketogruppe in XII reduziert, wobei eine Verbindung der Formel I entsteht, worin A eine $-CH=CH-$ Gruppe und B eine $-CH_2-CH_2-$ Gruppe darstellt, und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ein physiologisch verträgliches Metall- oder Aminsalt überführt, oder

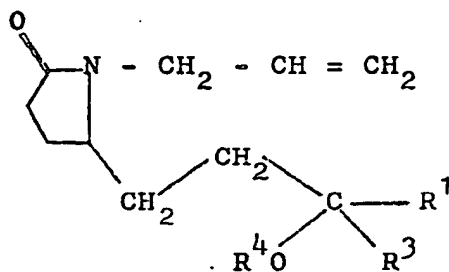
b_{2.1}) in einer Verbindung der Formel II die Doppelbindung hydriert, wobei eine Verbindung der Formel XIII



XIII

entsteht, worin R^1 und R^3 die zur Formel I angegebene Bedeutung haben und R^4 eine unter sauren Bedingungen leicht abspaltbare Gruppe darstellt,

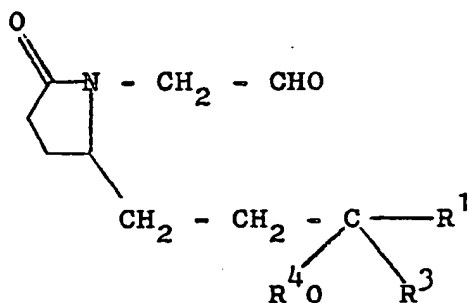
- b_{2.2}) die erhaltene Verbindung der Formel XIII mit einer Base am Stickstoff deprotoniert und das gebildete Anion mit einem Allylhalogenid zu einer Verbindung der Formel XIV



XIV

umsetzt, worin R^1 und R^3 die zur Formel I angegebenen Bedeutungen haben und R^4 eine unter sauren Bedingungen leicht abspaltbare Schutzgruppe darstellt,

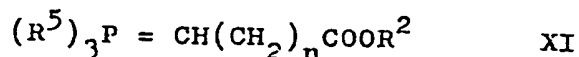
- b_{2.3}) die erhaltene Verbindung der Formel XIV einer Ozonolyse unterwirft, wobei ein Aldehyd der Formel XV



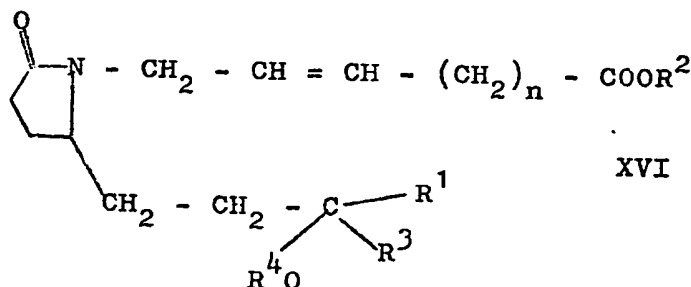
XV

entsteht, worin R^1 und R^3 die zur Formel I angegebenen Bedeutungen haben und R^4 einen unter sauren Bedingungen leicht abspaltbaren Rest darstellt,

b_{2.4}) den erhaltenen Aldehyd der Formel XV mit einem Ylid der Formel XI



worin n und R² die zur Formel I angegebene Bedeutung hat, oder R² auch ein Alkalimetallatom darstellt und die R⁵ gleiche oder verschiedene, geradkettige (C₁ - C₄)-Alkylreste oder Phenylreste bedeuten, zu einer Verbindung der Formel XVI

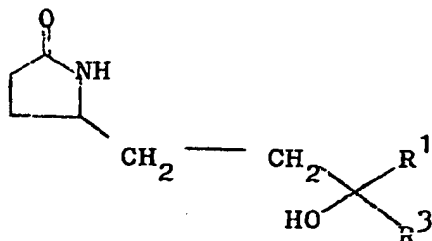


umsetzt, worin R¹, R², R³ und n die zur Formel I angegebenen Bedeutungen haben und R⁴ eine unter sauren Bedingungen leicht abspaltbare Schutzgruppe darstellt,

b_{2.5}) aus einer Verbindung der Formel XVI die Schutzgruppe R⁴ abspaltet, wobei eine Verbindung der Formel I entsteht, worin A eine -CH=CH-Gruppe und B eine -CH₂-CH₂-Gruppe darstellen, und gegebenenfalls

b₃) eine Verbindung der Formel I, worin A eine -CH=CH-Gruppe und B eine -CH₂-CH₂-Gruppe bedeutet, zu einer Verbindung der Formel I hydriert, worin A und B jeweils eine -CH₂-CH₂-Gruppe darstellen, oder

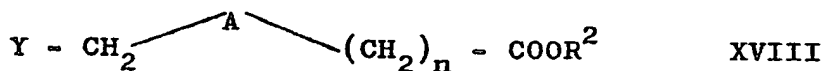
b_{4.1}) die Ketonfunktion in einer Verbindung der Formel VIII reduziert oder mit einer metallorganischen Verbindung, hergestellt aus R³ - X, worin X ein Halogenatom darstellt und R³ die zur Formel I genannte Bedeutung hat, jedoch nicht Wasserstoff darstellen kann, umsetzt, wobei eine Verbindung der Formel XVII



XVII

worin R^1 und R^3 die zur Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, entsteht, und

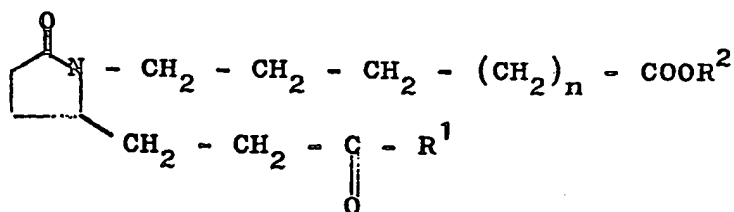
- b_{4.2}) die Verbindung der Formel XVII mit einer Base am Stickstoff deprotoniert und das gebildete Anion mit einem Carbonsäurederivat der Formel XVIII



XVIII

worin R^2 , A und n die zur Formel I angegebene Bedeutung haben und Y ein in einer nukleophilen Substitution ersetzbares Radikal darstellt, umgesetzt, wobei eine Verbindung der Formel I entsteht, worin A eine $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ oder eine $-\text{CH}=\text{CH}-$ Gruppe und B eine $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ bedeutet, oder

- c₁) eine Verbindung der Formel VIII mit einer Base am Stickstoff deprotoniert und das gebildete Anion mit einem Carbonsäurederivat der Formel III umgesetzt, wobei eine Verbindung der Formel XIX

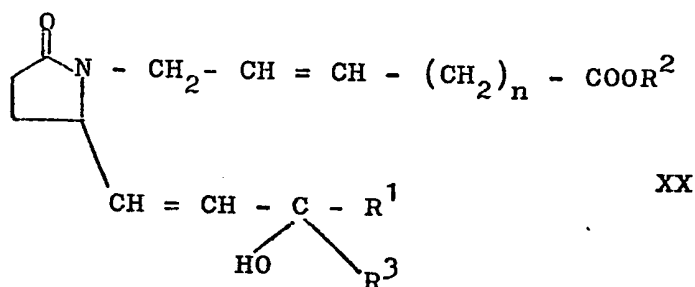


XIX

worin R^1 , R^2 und n die zur Formel I angegebenen Bedeutungen haben, entsteht, und

- c₂) die Ketonfunktion der Verbindung der Formel XIX reduziert oder mit einer metallorganischen Verbindung hergestellt aus R³ - X^v, worin X^v in Halogenatom bedeutet und R³ die zur Formel I genannte Bedeutung hat, jedoch nicht Wasserstoff darstellen kann, umgesetzt, wobei eine Verbindung der Formel I entsteht, worin A und B jeweils eine -CH₂-CH₂-Gruppe darstellen,
- oder

- d) eine Verbindung der Formel XX



hydriert, wobei eine Verbindung der Formel I entsteht, worin A und B jeweils eine -CH₂-CH₂-Gruppe darstellen.

Unter den genannten Bedeutungen für die Substituenten R¹, R² u. R³ sowie für n, A und B sind die folgenden bevorzugt:

Für R¹: ein gerader, verzweigter, gesättigter oder ungesättigter aliphatischer Kohlenwasserstoffrest mit 1 - 7 Kohlenstoffatomen oder ein cycloaliphatischer Kohlenwasserstoffrest mit 5 - 7 Kohlenstoffatomen, welche jeweils substituiert sein können mit

- a) einem geraden oder verzweigten Alkoxy-, Alkylthio-, Alkenyloxy- oder Alkenylthioest mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen,
- b) einem Phenoxyrest, der seinerseits mit einer Alkylgruppe mit 1 - 3 Kohlenstoffatomen, der Trifluormethylgruppe, Halogenatomen, einem gegebenenfalls halogensubstituierten Ph noxyrest oder ein m Alkoxyrest mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen mono- oder di-

substituiert sein kann,

- c) einem Thienyloxy- oder Benzyloxyrest, welche ihrerseits mit einer Alkylgruppe mit 1 - 3 Kohlenstoffatomen, der Trifluormethylgruppe, Halogenatomen oder einer Alkoxygruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen mono- oder disubstituiert sein können,
- d) einer Trifluormethylgruppe,
- e) einem Cycloalkylrest mit 5 - 7 Kohlenstoffatomen,
- f) einem Phenylrest oder Thienylrest, welche ihrerseits mit einer Alkylgruppe mit 1 - 3 Kohlenstoffatomen, der Trifluormethylgruppe, Halogenatomen oder einer Alkoxygruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen mono- oder disubstituiert sein können,

Für R^2 : ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen, ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 - 4 Kohlenstoffatomen, ein Cycloalkylrest mit 5 oder 6 oder ein Aralkylrest mit 7 oder 8 Kohlenstoffatomen.

Für R^3 : Wasserstoff, ein gerader oder verzweigter Alkylrest mit einem bis fünf Kohlenstoffatomen, ein Alkenyl- oder Alkinylrest mit zwei bis fünf Kohlenstoffatomen.

Insbesondere sind bevorzugt die folgenden Bedeutungen:

Für R^1 : ein gerader oder verzweigter Alkylrest mit 1 - 7 Kohlenstoffatomen, ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 3 - 5 Kohlenstoffatomen oder ein Cycloalkylrest mit 5 - 7 Kohlenstoffatomen, welche substituiert sein können mit:

- a) einem geraden oder verzweigten Alkoxy-, Alkylthio-, Alkenyloxy- oder Alkenylthioest mit 1 - 3 Kohlenstoffatomen,
- b) einem Ph noxyrest, der seinerseits mit einer Methyl-,

Trifluormethyl- oder Methoxygruppe, Chlor, Fluor oder einen gegebenenfalls mit Chlor oder Fluor substituierten Phenoxyrest mono- oder disubstituiert sein kann,

- c) einem Thienyloxy- oder Benzyloxyrest, welche jeweils im Kern mit einer Methyl-, Trifluormethyl- oder Methoxygruppe, Chlor oder Fluor mono- oder disubstituiert sein können,
- d) einer Trifluormethylgruppe,
- e) einem Cycloalkylrest mit 5 - 7 Kohlenstoffatomen,
- f) einem Phenyl- oder Thienylrest, welche ihrerseits mit einer Methyl-, Trifluormethyl- oder Methoxygruppe, Chlor oder Fluor mono- oder disubstituiert sein können.

Für R^2 : ein geradkettiger Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, ein verzweigter Alkylrest mit 3 - 5 Kohlenstoffatomen, ein geradkettiger Alkenylrest mit 2 - Kohlenstoffatomen, der Cyclopentyl- oder Cyclohexyl- sowie der Benzylrest.

Für R^3 : Wasserstoff, der Methyl-, Äthyl- oder Propylrest oder ein Alkenyl- oder Alkinylrest mit zwei oder drei Kohlenstoffatomen

n bedeutet vorzugsweise die Zahl 3.

Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen, worin B die $-CH_2-CH_2-$ -Gruppe bedeutet.

Unter den Substituenten für R^1 sind zum Beispiel die im folgenden aufgeführten ganz besonders bevorzugt:

2,2-Dimethylhexyl, 3,3-Dimethylhexyl, 4,4-Dimethylhexyl, 3-Äthylpentyl, 1-Dimethyl-4-pentenyl, 5-Methyl-4-hexenyl, 1-Methyl-5-cyclohexylpentyl, 4-Cycloheptylid nbutyl, 4-Trifluormethylbutyl, 5-Trifluormethylheptyl, 1,1-Dimethyl-6-trifluor-

methylhexyl, 1-Methyl-5-trifluormethylpentyl, 1,1-Difluor-4,4-dimethylpentyl, 4,4-Difluorocyclohexyl, 4-Trifluormethylcyclohexyl, 3-Trifluormethylcyclohexyl, 2-Trifluormethylcycloheptyl, 3-Trifluormethylcyclopentyl, 3,3-Dimethyl-2-oxapentyl, 3-Methyl-2-oxahexyl, 4,4-Dimethyl-2-oxapentyl, 1,1,4-Trimethyl-2-oxapentyl, 3,4-Dimethyl-2-oxapentyl, 5-Methyl-2-oxa-4-hexenyl, 2,2-Dimethyl-3-oxaheptyl, 1,1-Dimethyl-3-oxahexyl, 1,1-Dimethyl-3-oxaoctyl, 1,1,5,5-Tetramethyl-3-oxahexyl, 1-Methyl-3-oxahexyl, 1-Methyl-3-oxaoctyl, 1,1,6-Trimethyl-3-oxa-5-heptenyl, 1,1,6-Trimethyl-3-oxaheptyl, 7-Methyl-4-oxaoctyl, 1,1-Dimethyl-4-oxa-6-heptenyl, 4-Methoxycyclohexyl, 3-Butoxycyclohexyl, 2-Äthoxycyclohexyl, 3-Äthoxycyclopentyl, 4-Methoxycycloheptyl, 2-Thiapentyl, 2-Thiahexyl, 2-Thiaheptyl, 4,4-Dimethyl-2-thiapentyl, 5-Methyl-2-thia-4-hexenyl, 3-Thiapentyl, 3-Thiahexyl, 5,5-Dimethyl-3-thiahexyl, 1,1-Dimethyl-3-thiapentyl, 1,1-Dimethyl-4-thiapentyl, 4-Chlorphenoxy-methyl, 2-Chlorphenoxy-methyl, 2,3-Dichlorphenoxy-methyl, 2,4-Dichlorphenoxy-methyl, 2,5-Dichlorphenoxy-methyl, 2,6-Dichlorphenoxy-methyl, 3,4-Dichlorphenoxy-methyl, 3,5-Dichlorphenoxy-methyl, 2-Chlor-6-methylphenoxy-methyl, 2-Chlor-4-methylphenoxy-methyl, 3-Chlor-2-methylphenoxy-methyl, 4-Chlor-2-methylphenoxy-methyl, 5-Chlor-2-methylphenoxy-methyl, 4-Trifluormethylphenoxy-methyl, 2-Trifluormethylphenoxy-methyl, 2-Methyl-5-trifluormethylphenoxy-methyl, 3-Methyl-5-trifluormethylphenoxy-methyl, 3-Fluorphenoxy-methyl, 2-Fluorphenoxy-methyl, 2-Fluor-4-trifluormethylphenoxy-methyl, 3,4-Difluorphenoxy-methyl, 4-Fluor-2-methylphenoxy-methyl, 4-Phenoxyphenoxy-methyl, 3-p-Chlorphenoxyphenoxy-methyl, 4-Methoxyphenoxy-methyl, 3-Methoxyphenoxy-methyl, 4-Chlor-3-methoxyphenoxy-methyl, 3-Chlor-4-methoxyphenoxy-methyl, 4-Methoxy-3-methylphenoxy-methyl, 4-Methoxy-2-methylphenoxy-methyl, 3-Methoxy-5-methylphenoxy-methyl, 3-Chlorphenoxyäthyl, 4-Chlorphenoxyäthyl, 3-Trifluormethylphenoxyäthyl, 4-Methoxyphenoxyäthyl, 3-Methylphenoxyäthyl, 4-Fluorphenoxyäthyl, 3-Chlor-5-methylphenoxyäthyl, 1-(3-Trifluormethylphenoxy)-propyl-2, 1-(3-Chlorphenoxy)-propyl-2, 1-(4-Fluorphenoxy)-propyl-2, 1-(4-Chlor-3-methylphenoxy)-propyl-2, 1-(3-Chlor-4-methoxyphenoxy)-propyl-2, 1-(3-Trifluormethyl-phenoxy)-2-methylpropyl-2, 1-(3-Chlorphen xy)-2-methylpropyl-2, 1-(4-Fluorphenoxy)-2-methylpropyl-2, 1-(3,4-Dichlorphenoxy)-2-methylpropyl-2,

1-(3-Chlor-4-methylphenoxy)-2-methylpropyl, 1-(3-Chlor-4-phenoxyphenoxy)-2-methylpropyl, 1,1-Dimethyl-4-phenoxybutyl, 1,1-Dimethyl-4-(3-trifluormethylphenoxy)-butyl, Benzyloxymethyl, 3-Chlorbenzyl-oxymethyl, 3-Trifluormethyl-benzyloxymethyl, 4-Methoxybenzyl-oxymethyl, 3-Phenoxybenzyloxymethyl, 2-Methylbenzyloxymethyl, 4-Chlor-3-methoxybenzyloxymethyl, 3-Methoxy-5-methylbenzyloxymethyl, 1-(3-Chlorbenzyloxy)-2-methylpropyl-2, 1-(4-Trifluormethylbenzyloxy)-propyl-2, 4-Fluorbenzyloxypropyl, 4-(3-Chlorphenoxy)-cyclohexyl, 4-(3-Trifluormethylphenoxy)-cyclohexyl, 2-Phenoxy-cyclohexyl, 4-(2-Chlorbenzyloxy)-cyclohexyl, Benzyl, 3-Trifluormethylbenzyl, 4-Methylbenzyl, 3-Chlorphenyläthyl, 4-Fluorphenyläthyl, 2-Methyl-1-phenylpropyl-2, 1,1-Dimethyl-4-phenyl, 2-Methyl-3-thienyloxymethyl, 2-Chlor-3-thienyloxymethyl, 2-Chlor-4-thienyloxymethyl, 3-Chlor-4-thienyloxymethyl, 2,5-Dimethyl-3-thienyloxymethyl, 2-Chlor-3-methyl-4-thienyloxy-methyl, 2-Thienyloxymethyl, 4-Methyl-2-thienyloxy-methyl, 5-Chlor-2-thienyloxymethyl, 5-Chlor-3-methyl-2-thienyloxymethyl, 3,5-Dimethyl-2-thienyloxymethyl, 1-(3-Thienyl)-2-methylpropyl-2, 3-(3-Thienyl)-1-methylpropyl, (2-Methoxythienyl-4)-propyl, 3-Thienyl, 2-Chlor-4-thienyl, 2-Methyl-5-thienyl, Thienylbutyl, 1,1-Dimethyl-3-thienyl-propyl, (4-Methoxy-2-thienyl)-äthyl.

Die als Ausgangsmaterialien für die unter a) genannten Verfahren verwendeten Verbindungen der Formeln II ($R^3 = H$) und V werden nach den in der Patentanmeldung P 25 28 664.0 (HOE 75/F 169) genannten Bedingungen synthetisiert. Die Verbindungen der Formel II ($R^3 \neq H$) können nach den in der Patentanmeldung P 25 56 326.2 (HOE 75/F 315) gemachten Angaben hergestellt werden.

Die Alkylierung der Verbindungen der Formel II und V mit einem Carbonsäurederivat der Formel XIII wird nach üblichen Methoden durchgeführt. Man geht dabei so vor, daß man mit einer geeigneten Base wie z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumamid, Natriumhydrid, Kalium-tert.-butylat, Lithiumdiisopropylamid oder Lithiumcyclo-hexyl-isopropylamid den Stickstoff deprotoniert und anschließend das Alkylierungsmittel in Substanz oder in dem betreffenden Lösungsmittel gelöst zugibt.

Als Substituenten Y in XII kommen dabei hauptsächlich die Säurereste der Methansulfonsäure, der p-Brombenzolsulfonsäure und der p-Toluolsulfonsäure, jedoch vor allem Chlor, Brom und Jod in Frage, wobei Brom und Jod die größte Bedeutung zukommt.

Die Umsetzung der Base mit den Verbindungen der Formel II und V wird wegen der Luft- und Feuchtigkeitsempfindlichkeit der Basen und der entstehenden Carbanionen unter Luft und Feuchtigkeitsausschluß durchgeführt. Als Lösungsmittel kommen insbesondere aprotische polare Flüssigkeiten in Betracht, die auch bei tiefen Temperaturen noch eine hinreichende Lösungskraft besitzen und unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Gegebenenfalls verwendet man zur Herabsetzung des Erstarrungspunktes Gemische von zwei oder mehreren Lösungsmitteln. Bevorzugt sind z.B. Äther, wie Dimethyläther, Diäthyläther, Diisopropyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan, Glykoldimethyläther, ferner Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, oder auch Toluol. Die Reaktionstemperaturen liegen zwischen -30°C und $+100^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise zwischen -10°C und $+80^{\circ}\text{C}$.

Die Aufarbeitung kann beispielsweise so erfolgen, daß man die Reaktionsmischung mit einer bestimmten Menge Wasser versetzt, die organische Phase abtrennt, die wäßrige Phase mehrmals mit einem organischen Lösungsmittel extrahiert und die vereinigten organischen Phasen trocknet und einengt. Der Rückstand muß in wenigen Fällen durch eine Hochvakuumdestillation, kann in den meisten Fällen jedoch durch Säulenchromatographie gereinigt werden. Oft fallen die Produkte bereits so rein an, daß sich eine Reinigung erübrigt.

Verbindungen der Formel I (A: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$, B: $-\text{CH}=\text{CH}-$, $\text{R}^3 = \text{H}$) können durch die Behandlung der Verbindungen der Formel VI mit einem Reduktionsmittel erhalten werden. Die Reduktion kann mit allen Reduktionsmitteln bewerkstelligt werden, die eine selektive Reduktion einer Ketogruppe zu einer Hydroxylgruppe ermöglichen. Bevorzugte Reduktionsmittel sind komplexe Metallhydride, insbesondere die Borhydride wie Natriumborhydrid, Zinkborhydrid oder Lithiumtrihydroxyborphenylalkylhydrid (J. Amer. Chem.

Soc. 22, 709 (1970)) oder auch komplexe Aluminiumhydride wie z.B. Natrium-bis-(2-methoxy-äthoxy)-aluminiumhydrid. Gewöhnlich wird die Reduktion zwischen -10° und $+50^{\circ}\text{C}$ in einem gegenüber den Hydriden inerten Lösungsmittel wie Äthern wie z.B. Diäthyläther, Dimethoxyäthan, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Diäthylenglykoldimethyläther oder Kohlenwasserstoffen wie z.B. Benzol oder in einem Alkohol/Wassergemisch wie z.B. Methanol/Wasser durchgeführt. Die bei dieser Reduktion entstehenden isomeren α - und β -Hydroxyverbindungen können mit Hilfe der üblichen chromatographischen Methoden in die beiden Isomeren getrennt werden.

Die für die Überführung der Verbindungen der Formel VI in Verbindung der Formel I ($A = -\text{CH}_2-\text{CH}-$, $B = -\text{CH}=\text{CH}-$, $R^3 \text{ H}$) eingesetzten metallorganischen Verbindungen leiten sich von Metallen der I. und II. Hauptgruppe ab. Insbesondere kommen dabei lithium- oder magnesiumorganische Verbindungen (Grignard-Verbindungen) in Betracht, die auf einem der üblichen Wege, z.B. aus einer Verbindung $R^3 - X$, worin R^3 die zur Formel I angegebene Bedeutung besitzt und X ein Halogenatom wie z.B. Chlor, Brom oder Jod darstellt, und dem entsprechenden Metall wie z.B. Li oder Mg hergestellt werden.

Für die Umsetzung der Pyrrolidone der Formel VI kommen solche Lösungsmittel in Betracht, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind wie z.B. Kohlenwasserstoffe oder vorzugsweise Äther wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyäthan. Dabei kann man bei Temperaturen zwischen -60°C und $+30^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise bei -30°C bis -0°C arbeiten. Es ist unerheblich, ob das Substrat zur metallorganischen Verbindung oder die metallorganische Verbindung zum Substrat gegeben wird.

Jedoch wird vorzugsweise die metallorganische Verbindung zum Substrat gegeben, um eventuell mögliche Seitenreaktionen zu verhindern. Für die Aufarbeitung versetzt man mit Wasser, verdünnter Mineralsäure oder auch mit einer Lösung von Ammoniumsalzen wie z.B. Ammoniumchlorid in Wasser und isoliert das Reaktionsprodukt auf die übliche Weise.

Für die Abspaltung der Alkoholschutzgruppe, wobei die Verbindungen der Formel IV in Verbindungen der Formel I (A: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ B: $-\text{CH}=\text{CH}-$) überführt werden, werden die üblichen Reagenzien und Versuchsbedingungen angewandt.

In den Verbindungen der Formel IV ist die Alkoholfunktion vorzugsweise durch eine Acetalgruppe geschützt. Die Abspaltung dieser Schutzgruppe, die zu Verbindungen I führt, erfolgt am einfachsten durch saure Hydrolyse mit verdünnter wäßrig/alkoholischer Säure, vorzugsweise in verdünnter wäßrig/alkoholischer Oxalsäure bei $10^\circ - 50^\circ\text{C}$ oder durch Erwärmen mit 50 - 70 %iger Essigsäure auf $50 - 60^\circ\text{C}$.

Die Hydrierung der Verbindungen der Formel I (A: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, B: $-\text{CH}=\text{CH}-$) zu Verbindungen der Formel I (A, B: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) gelingt unter den für eine Hydrierung einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung üblichen Bedingungen. Als Katalysatoren kommen dabei Metallkatalysatoren, wie z.B. Nickel, hauptsächlich Edelmetallkatalysatoren wie z.B. Palladium in reiner Form oder auch auf Trägern wie z.B. Bariumcarbonat oder Aktivkohle aufgebracht infrage. Als Lösungsmittel dienen neben anderen hauptsächlich Alkohole wie z.B. Methanol. Der Temperatur- und Druckbereich kann in weiten Grenzen schwanken, wobei dem Temperaturbereich Raumtemperatur bis 60°C und dem Druckbereich bis 10 atm besondere Bedeutung zukommt.

Wie oben beschrieben kann auch die Hydrierung der Verbindungen der Formel IV zu Verbindungen der Formel VII durchgeführt werden. Die Abspaltung der Alkoholschutzgruppe in Verbindungen der Formel VII nach der für die Überführung von IV nach I (A: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, B: $-\text{CH}=\text{CH}-$) angegebenen Vorschrift liefert ebenfalls die Verbindungen der Formel I (A, B: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$).

Die Verbindungen der Formel VI und I, worin R^3 Wasserstoff bedeutet, können auch analog der in Tetrahedron Letters 2931 (1975) angegebenen Vorschrift synthetisiert werden.

Die für die Verfahrensvarianten b), c) und d) notwendigen Hydrierungen, d.h. die Überführung von V in VIII, I (A: $-\text{CH}=\text{CH}-$, B: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) in I (A, B: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), II in XIII, VIII in XIX, XX in I, Alkylierungen, d.h. die Überführung von VIII in IX, XVII in I, XIII in XIV, VIII in XIX, Einführung des Restes R^3 , d.h. die Überführung von XII in I (A: $-\text{CH}=\text{CH}-$, B: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), XIX in I (A, B: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) sowie die Abspaltung der Alkoholschutzgruppe R^4 (XVI in I) werden bei den Bedingungen durchgeführt, wie sie bereits für das Verfahren a) erläutert wurden, wobei zur Einführung des Allylrestes in VIII bzw. XIII zur Überführung in IX bzw. XIV von den genannten Bedingungen bevorzugt der Einsatz von Kaliumhydroxid als Base in Dimethylsulfoxid bei Temperaturen zwischen $+10^\circ\text{C}$ und 40°C infrage kommt.

Die Überführung der Olefine der Formel IX in die Aldehyde der Formel X durch Ozonolyse erfolgt analog zu Literaturvorschriften [Chem. Rev. 58, 990 (1958), Tetrah. Lett. 36, 4273 (1966)] in folgender Weise:

Die Olefine werden, gegebenenfalls unter Ausschluß von Feuchtigkeit, in einer bestimmten Menge Methanol, dem gegebenenfalls noch ein Halogenkohlenwasserstoff wie z.B. Methylenchlorid beigemischt ist, gelöst. In diese Lösung wird bei Temperaturen zwischen -100°C und -50°C , vorzugsweise bei -70°C die äquivalente Menge Ozon eingeleitet. Ein geringer Ozonüberschuß hat auf die Ausbeute keinen Einfluß. Anschließend verdrängt man das im Überschuß vorhandene Ozon durch ein Inertgas, fügt zur Reduktion der Ozonolyseprodukte Dimethylsulfid zu und rührt jeweils bei -10°C , 0°C und 20°C ca. eine Stunde nach.

Zur Isolierung der Aldehyde werden die Lösungen im Vakuum bei möglichst tiefen Temperaturen eingeeengt, der Rückstand gegebenenfalls mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung behandelt und anschließend das Produkt mit einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Benzol, extrahiert, oder es wird das Rohprodukt direkt chromatographiert.

Die Aldehyde werden entweder direkt oder nach vorheriger Reini-

gung z.B. durch Säulenchromatographie für die nachfolgende Wittig-Reaktion eingesetzt.

Die Verbindung n der Formel XII werden durch Umsetzung eines Phosphoniumylids der Formel XI, in dem der Rest R^5 vorzugsweise Phenyl bedeutet und R^2 bevorzugt Wasserstoff ist, der bei der Ylidherstellung durch ein Metallatom ersetzt wurde, mit den Aldehyden der Formel X in einem geeigneten Lösungsmittel erhalten. Die Phosphoniumylide und die ihnen zugrundeliegenden Phosphoniumsalze werden nach analogen, in der Literatur beschriebenen Vorschriften hergestellt, [J. Amer. Chem. Soc. 91, 5675 (1969)].

Für die Ylidherstellung können anorganische Basen wie z.B. Natriumhydrid, Natriumamid oder Lithiumamid oder organische Basen, z.B. alkalimetallorganische Verbindungen wie Kalium-tert.-butylat, Lithiumbutyl, Lithiumdiisopropylamid oder das Natriumsalz des Dimethylsulfoxid eingesetzt werden.

Als Lösungsmittel eignen sich beispielsweise Äther wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Diäthylenglykoldimethyläther, Di-niederalkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid oder Amide von Carbonsäuren wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, oder auch Hexamethylphosphorsäuretriamid.

Bevorzugtes Lösungsmittel ist Dimethylsulfoxid. Als Base wird insbesondere das Natriumsalz des Dimethylsulfoxid eingesetzt. Unter diesen Bedingungen werden bevorzugt cis-Doppelbindungen gebildet.

Die Herstellung des Ylids und die anschließende Umsetzung mit dem Aldehyd geschieht in einer Eintopfreaktion.

Im einzelnen wird beispielsweise wie folgt verfahren:

Die Lösung des Phosphoniumsalzes fügt man bei Raumtemperatur unter Ausschluß von Feuchtigkeit und unter Inertgas zu einem Äquivalent einer Bas , die ebenfalls in einem aprotischen Lösungsmittel, meist Dimethylsulfoxid, gelöst ist. Nach ca. 1 stündigem Nachrühren fügt man eine Lösung von 0,30 bis 0,95

Äquivalente des Aldehyds hinzu. Die Reaktion ist nach 2 - 24 Stunden beendet. Man säuert mit einer Mineralsäure bei -5°C bis $+5^{\circ}\text{C}$ (sofern $\text{R}^2 = \text{H}$) an, extrahiert die Säure aus der Reaktionsmischung mit einem geeigneten Lösungsmittel wie z.B. Äther, Methylenchlorid oder Benzol, trocknet die organische Phase und engt ein.

Die soeben beschriebenen Reaktionsstufen zur Überführung von IX in XII können in analoger Weise auch auf die Umsetzung von XIV in XVI übertragen werden.

Neben den hier näher beschriebenen Verfahren beinhaltet die Erfindung auch jene Verfahren, die sich in analoger Weise von den hier aufgeführten Reaktionsschritten ableiten. Insbesondere zählen dazu solche Verfahrensschritte, die an Verbindungen durchgeführt werden, die sich nur durch einen Mehr- oder Mindergehalt einer oder verschiedener Schutzgruppen unterscheiden (z.B. Überführung von XIII ($\text{R}^4 = \text{H}$) in XVI ($\text{R}^4 = \text{H}$)).

Die Reduktion der Ketogruppe, die durch die Horner-Reaktion eingeführt wird, oder die Reaktion dieser Ketogruppe mit einem metallorganischen Reagenz liefert ein Gemisch aus α - und β -Isomeren bezüglich der resultierenden sekundären Hydroxylgruppe. Die Trennung in die beiden Epimeren kann entweder an diesen Reaktionsprodukten erfolgen, oder aber nach einem der sich daran anschließenden Reaktionsstufen. Das bedeutet, daß sich alle anschließenden Reaktionen, z.B. Hydrierung, Überführung in die freie Säure bzw. Veresterung bzw. Umwandlung in Metall- oder Aminsälsalze, sowohl an den reinen α - und β -Isomeren, als auch an einem Gemisch aus α - und β -Isomeren durchführen lassen.

Sofern die einzelnen Reaktionsprodukte nicht bereits in reiner Form anfallen, so daß sie für den folgenden Reaktionsschritt eingesetzt werden können, empfiehlt sich eine Reinigung mittels z.B. Säulen-, Dünnschicht- oder auch Hochdruckflüssigkeitschromatographie.

Die Verbindungen der Formel I besitzen zwei asymmetrisch

Zentren, nämlich das Kohlenstoffatom, welches die sekundäre Hydroxylgruppe trägt, und das im Fünfring dem Stickstoff benachbarte Kohlenstoffatom, das der 5-Stellung im Pyrrolidonring entspricht.

Da keiner der angegebenen Reaktionswege sterisch einheitliche Produkte liefert, betrifft die Erfindung alle Verbindungen der Formel I unabhängig von der sterischen Anordnung an den verschiedenen Kohlenstoffatomen. Dies gilt neben den beiden oben bereits erwähnten optisch isomeren Kohlenstoffatomen auch für die geometrisch isomeren Verbindungen bezüglich der Doppelbindung. Im allgemeinen kann man jedoch davon ausgehen, daß bei der Horner-Reaktion, durch die Reaktionsführung bedingt, hauptsächlich eine Trans-Verknüpfung erhalten wird und das nur in geringem Umfang entstehende cis-Produkt durch chromatographische Reinigungsschritte entfernt wird. Ähnlich wird bei der Wittig-Reaktion zur Einführung der Carboxylseitenkette hauptsächlich das entsprechende cis-Olefin gebildet. Auch hier kann das als Nebenprodukt auftretende trans-Olefin durch entsprechende Reinigungsoperationen abgetrennt werden.

Die in den Carbonsäurederivaten XVIII (A: $-\text{CH}=\text{CH}-$) vorgegebene Geometrie der Doppelbindung wird durch den Alkylierungsschritt auf die späteren Endprodukte übertragen. Das bedeutet, daß beim Einsatz des entsprechenden trans-Derivates von XVIII (A: $-\text{CH}=\text{CH}-$) das Produkt eine trans-Doppelbindung in der Carboxylseitenkette trägt. Sinngemäß gilt das gleiche für den Einsatz des cis-Derivates von XVIII (A: $-\text{CH}=\text{CH}-$).

Auf Grund der Möglichkeiten zur Einführung der beiden Doppelbindungen kann man davon ausgehen, daß die Geometrie der Doppelbindung einheitlich ist. Das auf Grund der beiden optisch isomeren Kohlenstoffatomen vorliegende Gemisch zweier Diastereomere läßt sich bei kristallisierbaren Derivaten durch fraktionierte Kristallisation oder auch mit Hilfe chromatographischer Methoden, wie Z.B. Säulen-, Gas-, Dünnschicht- oder auch Mittel- oder Hochdruckflüssigkeitschromatographie in die beiden racemischen Diastereomeren trennen. Die Aufspaltung der Racemate in die op-

tisch aktiven Verbindungen gelingt nach allgemein üblichen Verfahren wie z.B. Behandlung der Verbindungen der Formel I ($R^2 = H$) mit optisch aktiven Basen wie z.B. Brucin.

Außer den in den Beispielen genannten Verbindungen können insbesondere auch die folgenden Verbindungen hergestellt werden.

1-(5-Methoxycarbonyl-pent-1-yl)-5-(3-hydroxy-oct-1-yl)-pyrrolidon-2

1-(5-Methoxycarbonyl-pent-1-yl)-5-(3-hydroxy-4,4-dimethyl-5-äthoxy-pent-1-yl)-pyrrolidon-2

1-(5-Methoxycarbonyl-pent-1-yl)-5-(3-hydroxy-6-pentafluor-äthyl-hex-1-yl)-pyrrolidon-2

1-(5-Methoxycarbonyl-pent-1-yl)-5-[3-hydroxy-4-(3-thienyloxy)-but-1-yl]-pyrrolidon-2

1-(5-Methoxycarbonyl-pent-1-yl)-5-[3-hydroxy-5-phenyl-pent-1-yl]-pyrrolidon-2

1-(5-Methoxycarbonyl-pent-1-yl)-5-(3-hydroxy-4,4-dimethyl-oct-1-yl)-pyrrolidon-2

1-(5-Methoxycarbonyl-pent-1-yl)-5-[3-hydroxy-4-(3-trifluor-methylphenoxy)-but-1-yl]-pyrrolidon-2

1-(7-n-Propoxycarbonyl-hept-1-yl)-5-(3-hydroxy-3-prop-2-en-yl-oct-1-yl)-pyrrolidon-2

1-(7-iso-Amyloxy-carbonyl-hept-1-yl)-5-(3-hydroxy-3-isopropyl-oct-1-yl)-pyrrolidon-2

1-(7-Carboxy-hep-1-yl)-5-[3-hydroxy-4-(4-methoxy-phenoxy)-but-1-yl]-pyrrolidon-2

1-(5-n-Butoxycarbonyl-pent-1-yl)-5-[3-hydroxy-4-(3-chlor-4-methyl-phenoxy)-but-1-yl]-pyrrolidon-2

1-(6-Carboxy-hex-1-yl)-5-[3-hydroxy-4-(5-methyl-3-thienyloxy)-but-1-yl]-pyrrolidon-2

1-(6-Phenyläthoxycarbonyl-hex-1-yl)-5-[3-hydroxy-4-(4,5-dimethyl-3-thienyloxy)-but-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-n-Butoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-oct-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-n-Hexyloxy-carbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-3-benzyl-oct-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[5-Äthoxycarbonyl-(Z)-2-penten-1-yl]-5-[3-hydroxy-oct-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[7-Phenyläthoxycarbonyl-(Z)-2-hepten-1-yl]-5-[3-hydroxy-oct-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-3-äthynyl-oct-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[7-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hepten-1-yl]-5-[3-hydroxy-undec-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-(E,E)-4,6-octadien-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-5-cyclopentyl-pent-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-Carboxy-(Z)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-5-phenyl-but-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-Carboxy-(Z)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-6-pentafluoräthylhex-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-5-äthoxypent-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-n-Hexyloxycarbonyl-(E)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-6-methylmercapto-hex-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-Carboxy-(E)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-5-isobutyloxy-4,4-dimethyl-pent-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[5-Carboxy-(Z)-2-penten-1-yl]-5-[3-hydroxy-5-allylmercapto-4,4-dimethyl-pent-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[5-Carboxy-(Z)-2-penten-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-(4-methyl-phenoxy)-but-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-(3-chlorphenoxy)-but-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[5-Methoxycarbonyl-(Z)-2-penten-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-(4-methoxyphenoxy)-but-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-(4-phenoxyphenoxy)-but-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-Äthoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-(4-chlorphenoxy-phenoxy)-4-methyl-but-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[5-Äthoxycarbonyl-(Z)-2-penten-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-(3-chlorphenoxy)-but-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[5-iso-Propoxycarbonyl-(Z)-2-penten-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-(2-chlor-4-methyl-phenoxy)-but-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[7-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hepten-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-benzyloxy-but-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[7-Äthoxycarbonyl-(Z)-2-hepten-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-(5-methyl-3-thienyloxy)-but-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[7-Äthoxycarbonyl-(Z)-2-hepten-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-(4,5-dimethyl-3-thienyloxy)-but-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[5-Äthoxycarbonyl-(E)-2-penten-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-(4-fluorbenzyloxy)-but-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-Carboxy-(E)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-(3-trifluor-methylbenzyloxy)-but-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-n-Hexyloxy-(E)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-(4-methoxy-benzyloxy)-but-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-Carboxy-(E)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-(2-chlor-4-methyl-benzyloxy)-but-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-Carboxy-(E)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-7-trifluormethyl-hept-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-Methoxycarbonyl-(E)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-3-äthyl-5-cyclopentyl-pent-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-cyclo-heptyl-but-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-Äthoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-(4-chlorphenyl)-but-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-n-Butoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-5-(3,4-dichlorphenyl)-pent-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-Carboxy-(E)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-5-(4-toluy1)-pent-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-Methoxycarbonyl-(E)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-(5-methyl-3-thienyl)-but-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-Carboxy-(E)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-4,4-dimethyl-5-(4-methoxyphenyl)-pent-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-n-Butoxycarbonyl-hex-1-yl]-5-[3-hydroxy-(E)-1-octen-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-n-Hexyloxycarbonyl-hex-1-yl]-5-[3-hydroxy-(E)-1-octen-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[5-Äthoxycarbonyl-pent-1-yl]-5-[3-hydroxy-(E)-1-octen-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[7-Äthoxycarbonyl-hept-1-yl]-5-[3-hydroxy-(E)-1-octen-1-yl]-pyrrolidon-2

709846/0258

- 30 -

COPY



1-[6-Phenäthoxycarbonyl-hex-1-yl]-5-[3-hydroxy-(E)-1-octen-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-Isoamyloxycarbonyl-hex-1-yl]-5-[3-hydroxy-(E)-1-octen-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-Isopropyloxycarbonyl-hex-1-yl]-5-[3-hydroxy-(E)-1-octen-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-Methoxycarbonyl-hex-1-yl]-5-[3-hydroxy-3-isopropyl-(E)-1-octen-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-Carboxy-hex-1-yl]-5-[3-hydroxy-3-äthiny1-(E)-1-octen-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-Carboxy-hex-1-yl]-5-[3-hydroxy-3-benzyl-(E)-1-octen-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-Methoxycarbonyl-hex-1-yl]-5-[3-hydroxy-5-äthoxy-(E)-1-penten-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-n-Hexyloxycarbonyl-hex-1-yl]-5-[3-hydroxy-6-methylmercupto-(E)-1-hexen-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-Carboxy-hex-1-yl]-5-[3-hydroxy-5-isobutyloxy-4,4-dimethyl-(E)-1-penten-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-Carboxy-hex-1-yl]-5-[3-hydroxy-5-allylmercapto-4,4-dimethyl-(E)-1-penten-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-Carboxy-hex-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-(4-methyl-phenoxy)-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-Methoxycarbonyl-hex-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-(4-chlorphenoxy)-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[5-Methoxycarbonyl-pent-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-(4-methoxy-phenoxy)-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-Methoxycarbonyl-hex-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-(4-phenoxy-phenoxy)-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-Äthoxycarbonyl-hex-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-(4-chlorphenoxy-phenoxy)-4-methyl-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-Äthoxycarbonyl-hex-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-(3-chlorphenoxy)-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-iso-Propoxycarbonyl-hex-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-(2-chlor-4-methyl-phenoxy)-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-Methoxycarbonyl-hex-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-benzyloxy-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-Äthoxycarbonyl-hex-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-(5-methyl-3-thienyloxy)-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-Äthoxycarbonyl-hex-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-(4,5-dimethyl-3-thienyloxy)-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidone-2

1-[5-Äthoxycarbonyl-pent-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-(4-fluorbenzyl-oxy)-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidone-2

1-[6-Carboxy-hex-1-yl]-5-[3-hydroxy-3-methyl-4-(3-trifluor-methylbenzyloxy)-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-n-Hexyloxy-hex-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-(4-methoxy-benzyloxy)-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[6-Carboxy-hex-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-(2-chlor-4-methyl-benzyl-oxy)-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[7-Carboxy-hept-1-yl]-5-[3-hydroxy-7-trifluor-methyl-(E)-1-hepten-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[7-Methoxycarbonyl-hept-1-yl]-5-[3-hydroxy-5-cyclopentyl-(E)-1-penten-1-yl]-pyrrolidon-2

1-[7-Methoxycarbonyl-hept-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-cycloheptyl-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2

1- [7-Äthoxycarbonyl-hept-1-yl] -5- [3-hydroxy-4-(4-chlorphenyl)-(E)-1-buten-1-yl] -pyrrolidon-2

1- [5-n-Butoxycarbonyl-pent-1-yl] -5- [3-hydroxy-5-(3,4-dichlorphenyl)-(E)-1-penten-1-yl] -pyrrolidon-2

1- [5-Carboxy-pent-1-yl] -5- [3-hydroxy-5-(4-toluy1)-(E)-1-penten-1-yl] -pyrrolidon-2

1- [5-Methoxycarbonyl-pent-1-yl] -5- [3-hydroxy-4-(5-methyl-3-thienyl)-(E)-1-buten-1-yl] -pyrrolidon-2

1- [5-Carboxy-pent-1-yl] -5- [3-hydroxy-4,4-dimethyl-5-(4-methoxyphenyl)-(E)-1-penten-1-yl] -pyrrolidon-2

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeichnen sich einerseits durch spasmogene, andererseits durch bronchodilatatorische, ferner vasoaktive, magensaftsekretionshemmende und abortive Eigenschaften aus. Sie können daher als Arzneimittel angewendet werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können als freie Säuren, in Form ihrer physiologisch unbedenklichen anorganischen oder organischen Salze oder als Ester von aliphatischen, cycloaliphatischen oder araliphatischen Alkoholen zur Anwendung kommen.

Als organische Salze kommen beispielsweise in Betracht Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalze, während für die Salzbildung mit organischen Basen solche in Betracht kommen, die sich von primären, sekundären oder tertiären Aminen ableiten, wobei auch noch weitere hydrophile Gruppen im Amin vorhanden sein können. Es kommen beispielsweise Salze mit Methyl-, Triäthyl-, Benzyl-, Phenyläthyl-, Allylamin oder auch mit Piperidin, Pyrrolidin, Morphin oder Äthanolamin, Triäthanolamin, Tris-(hydroxymethyl)methylamin in Frage, als Ester vorzugsweise die Ester

709846/0258

von niedrigen aliphatischen Alkoholen wie Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl- oder Hexylester sowie Benzylester.

Säuren und Salze bzw. Ester können in Form ihrer wäßrigen Lösungen und Suspensionen oder auch gelöst oder suspendiert in pharmakologisch unbedenklichen organischen Lösungsmitteln wie ein- oder mehrwertige Alkohole, z.B. Äthanol, Äthylenglykol oder Glycerin, Ölen wie z.B. Sonnenblumenöl oder Lebertran, Äthern wie z.B. Diäthylenglykoldimethyläther oder auch Polyäthern wie z.B. Polyäthylenglykol oder auch in Gegenwart anderer pharmakologisch unbedenklichen Polymerträger wie z.B. Polyvinylpyrrolidon zur Anwendung gelangen.

Als Zubereitungen können die üblichen galenischen Infusions- oder Injektionslösungen und Tabletten, sowie örtlich anwendbare Zubereitungen wie Cremes, Emulsionen, Suppositorien, insbesondere auch Aerosole in Frage kommen.

Eine weitere Anwendung der neuen Verbindungen liegt in der Kombination mit anderen Wirkstoffen. Neben anderen geeigneten Substanzen, wie die Fertilität beeinflussender Verbindungen und Hormone wie LH-RH, FSH, Östradiol oder LH gehören dazu:

Diuretika, wie z.B. Furosemid, Antidiabetika, wie z.B. Glycodiazin, Tolbutamid, Glibenclamid, Phenformin, Buformin, Metformin oder Kreislaufmittel im weitesten Sinne, z.B. Coronardilatoren wie Chromonar oder Prenylamin, blutdrucksenkende Stoffe wie Reserpin, α -Methyl-Dopa oder Clondine oder Antiarrhythmika, Lipidsenker oder Geriatrika und andere stoffwechselwirksame Präparate, Psychopharmaka, wie z.B. Chlordiazepoxid, Diazepam oder Meprobamat sowie Vitamine, oder andere Prostaglandine oder prostaglandinähnliche Verbindungen sowie auch Prostaglandinantagonisten.

Die Verbindungen der Formel IV, VI, VII, VIII, IX, X, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XIX sind neue wertvolle Zwischenprodukte für die Herstellung der Verbindungen der Formel I.

Beispiel 1:1. 1-(6-Methoxycarbonyl-hex-1-yl)-5-(3-hydroxy-oct-1-yl)pyrrolidon-2

1 mMol 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-hydroxy-(E)-1-octen-1-yl)-pyrrolidon-2 werden in 10 ml Äthanol gelöst und mit Palladium/Kohle 5% bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird nach beendeter Wasserstoffaufnahme abfiltriert, das Lösungsmittel eingeengt und das verbleibende Öl chromatographiert.

Chromatographie: Toluol/Äthylacetat/Methanol 5 : 4 : 0,3

NMR $\delta = 3,7$ ppm (s) COOCH₃ 3 Prot.

IR 1680 cm⁻¹ $\nu_C = 0$
1735 cm⁻¹ $\nu_C = 0$

Aus den zugrunde liegenden zweifach ungesättigten Verbindungen werden ebenso wie in der vorstehenden Vorschrift angegeben die folgenden Verbindungen synthetisiert. Die chromatographische Reinigung der Verbindungen wurde, wenn nicht anders angegeben an Silicagel mit dem Laufmittel:

Toluol/Äthylacetat/Methanol 5 : 4 : 0,3 durchgeführt.

2. 1-(6-Methoxycarbonyl-hex-1-yl)-5-(3-hydroxy-dec-1-ylpyrrolidon-2

NMR	$\delta = 3,65$ ppm	(s)	COOCH ₃	3 Prot.
IR	1680 cm ⁻¹	$\nu_{\text{C}} = \text{O}$		
	1735 cm ⁻¹	$\nu_{\text{C}} = \text{O}$		

3. 1-(6-Methoxycarbonyl-hex-1-yl)-5-(3-hydroxy-4,4-dimethyl-5-äthoxy-pent-1-yl)-pyrrolidon-2

NMR	$\delta = 0,9$ ppm	(s)	C(CH ₃) ₂	6 Prot.
	$\delta = 3,7$ ppm	(s)	COOCH ₃	3 Prot.
IR	1685 cm ⁻¹	$\nu_{\text{C}} = \text{O}$		
	1735 cm ⁻¹	$\nu_{\text{C}} = \text{O}$		

4. 1-(6-Methoxycarbonyl-hex-1-yl)-5-[3-hydroxy-4-(4-chlor-
phenoxy)-phenoxy-4,4-dimethyl-but-1-yl]-pyrrolidon-2

NMR	$\delta = 1,05$ ppm	(s)	C(CH ₃) ₂	6 Prot.
	$\delta = 3,7$ ppm	(s)	COOCH ₃	6 Prot.
	$\delta = 6,9-7,9$ ppm (m)	Aromatische Protonen		8 Prot.
IR	1680 cm ⁻¹	$\nu_{\text{C}} = \text{O}$		
	1730 cm ⁻¹	$\nu_{\text{C}} = \text{O}$		

5. 1-(6-Methoxycarbonyl-hex-1-yl)-5-[3-hydroxy-4-(3-thienyloxy)-but-1-yl]-pyrrolidon-2

NMR	$\delta = 3,7$ ppm	(s)	3 Prot.
	$\delta = 5-7$ ppm	(m)	Thiophenprotonen 3 Prot.
IR	1685 cm^{-1}	$\nu_{\text{C}} = \text{O}$	
	1730 cm^{-1}	$\nu_{\text{C}} = \text{O}$	

6. 1-(6-Methoxycarbonyl-hex-1-yl)-5-(3-hydroxy-6-pentafluor-äthyl-hex-1-yl)-pyrrolidon-2

NMR	$\delta = 3,7$ ppm	(s)	COOCH_3	3 Prot.
IR	1675 cm^{-1}	$\nu_{\text{C}} = \text{O}$		
	1730 cm^{-1}	$\nu_{\text{C}} = \text{O}$		

7. 1-(6-Methoxycarbonyl-hex-1-yl)-5-(3-hydroxy-5-cyclopentyl-4,4-dimethyl-pent-1-yl)-pyrrolidon-2

NMR	$\delta = 0,9$ ppm	(s)	$\text{C}(\text{CH}_3)_2$	6 Prot.
	$\delta = 3,65$ ppm	(s)	COOCH_3	3 Prot.

8. 1-(6-Methoxycarbonyl-hex-1-yl)-5-(3-hydroxy-5-phenyl-pent-1-yl)-pyrrolidon-2

NMR	$\delta = 3,7$ ppm	(s)	COOCH_3	3 Prot.
	$\delta = 7,3$ ppm	(s)	C_6H_5	5 Prot.
IR	1682 cm^{-1}	$\nu_{\text{C}} = \text{O}$		
	1730 cm^{-1}	$\nu_{\text{C}} = \text{O}$		

9. 1-(6-Methoxycarbonyl-hex-1-yl)-5-[3-hydroxy-5-(4-methyl-2-chlor-phenyl-4,4-dimethyl-pent-1-yl)]-pyrrolidon-2

Chromatographie Toluol/Äthylacetat 5 : 4

NMR	$\delta = 1,0$ ppm	(s)	$C(CH_3)_2$	6 Prot.
	$\delta = 2,25$ ppm	(s)	CH_3	3 Prot.
	$\delta = 7,1-7,5$ ppm	(m)	Aromatische Protonen	3 Prot.
IR	1670 cm^{-1}	$\nu_{C=O}$		
	1735 cm^{-1}	$\nu_{C=O}$		

10. 1-(6-Äthoxycarbonyl-hex-1-yl)-5-(3-hydroxy-7-methyl-oct-1-yl)-pyrrolidon-2

NMR	$\delta = 1,0$ ppm	(d)	$CH(CH_3)_2$	6 Prot.
	$\delta = 1,25$ ppm	(t)	$COOCH_2CH_3$	3 Prot.
IR	1685 cm^{-1}	$\nu_{C=O}$		
	1725 cm^{-1}	$\nu_{C=O}$		

11. 1-(6-Äthoxycarbonyl-hex-1-yl)-5-(3-hydroxy-4,4-dimethyl-oct-1-yl)-pyrrolidon-2

NMR	$\delta = 0,9$ ppm	(s)	$C(CH_3)_2$	6 Prot.
IR	1680 cm^{-1}	$\nu_{C=O}$		
	1735 cm^{-1}	$\nu_{C=O}$		

12. 1-(6-Äthoxycarbonyl-hex-1-yl)-5-[3-hydroxy-4-(3-trifluor-methylphenoxy)-but-1-yl]-pyrrolidon-2

NMR	$\delta = 1,1$ ppm	(t)	$COOCH_2CH_3$	3 Prot.
-----	--------------------	-----	---------------	---------

$\delta = 7,1-7,4$ ppm (m) Aromatische Protonen 4 Prot.
 IR 1678 cm^{-1} $\nu_{\text{C}} = \text{O}$
 1730 cm^{-1} $\nu_{\text{C}} = \text{O}$

13. 1-(6-Äthoxycarbonyl-hex-1-yl)-5-[3-hydroxy-4-(4-chlor-benzyloxy)-but-1-yl]-pyrrolidon-2

NMR $\delta = 1,1$ ppm (t) $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 3 Prot.
 $\delta = 7,0-7,5$ ppm (m) Aromatische Protonen 4 Prot.
 IR 1680 cm^{-1} $\nu_{\text{C}} = \text{O}$
 1735 cm^{-1} $\nu_{\text{C}} = \text{O}$

14. 1-(6-Äthoxycarbonyl-hex-1-yl)-5-[3-hydroxy-4-(2-thienyl)-but-1-yl]-pyrrolidon-2

NMR $\delta = 7,1-7,3$ ppm (m) Thiophenprotonen 3 Prot.
 $\delta = 1,1$ ppm (t) $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 3 Prot.
 IR 1680 cm^{-1} $\nu_{\text{C}} = \text{O}$
 1740 cm^{-1} $\nu_{\text{C}} = \text{O}$

15. 1-(7-Äthoxycarbonyl-hept-1-yl)-5-(3-hydroxy-5-äthoxy-4,4-dimethyl-pent-1-yl)-pyrrolidon-2

NMR $\delta = 0,9$ ppm (s) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 6 Prot.
 $\delta = 1,2$ ppm (t) $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 3 Prot.
 1675 cm^{-1} $\nu_{\text{C}} = \text{O}$
 1730 cm^{-1} $\nu_{\text{C}} = \text{O}$

16. 1-(6-Methoxycarbonyl-hex-1-yl)-5-(3-hydroxy-3-methyl-oct-1-yl)-pyrrolidon-2

NMR	$\delta = 1,3$ ppm	(s)	C(CH ₃)	3 Prot.
	$\delta = 3,7$ ppm	(s)	COOCH ₃	3 Prot.
IR	1680 cm ⁻¹	$\nu_C = 0$		
	1735 cm ⁻¹	$\nu_C = 0$		

17. 1-(6-Methoxycarbonyl-hex-1-yl)-5-(3-hydroxy-3,4,4-trimethyl-5-äthoxy-pat-1-yl)-pyrrolidon-2

NMR	$\delta = 0,9$ ppm	(s)	C(CH ₃) ₂	6 Prot.
	$\delta = 1,4$ ppm	(s)	-CH ₃	3 Prot.
	$\delta = 3,7$ ppm	(s)	COOCH ₃	3 Prot.
IR	1680 cm ⁻¹	$\nu_C = 0$		
	1728 cm ⁻¹	$\nu_C = 0$		

18. 1-(6-Methoxycarbonyl-hex-1-yl)-5-(3-hydroxy-3-benzyl-dec-1-yl)-pyrrolidon-2

NMR	$\delta = 7,1-7,3$ ppm	(m)	C ₆ H ₅	5 Prot.
	$\delta = 3,7$ ppm	(s)	COOCH ₃	3 Prot.
IR	1675 cm ⁻¹	$\nu_C = 0$		
	1730 cm ⁻¹	$\nu_C = 0$		

a) (VIII)

Wie in Beispiel 1 Nr. 1 beschrieben wird das 5-(3-Oxo-E-(1)-octen-1-yl)-pyrrolidon-2 zum 5-(3-Oxo-oct-1-yl)-pyrrolidon-2 hydriert.

Für die weitere Umsetzung wird das Rohprodukt eingesetzt.

IR	1680 cm ⁻¹	VC = 0	
	1705 cm ⁻¹	VC = 0	nicht vollständig getrennte Absorptionen

b) (XIX)

1-(6-Methoxycarbonyl-hex-1-yl)-5-(3-oxo-oct-1-yl)-pyrrolidon-2

1 mMol 5-(3-Oxo-oct-1-yl)-pyrrolidon-2 werden in 10 ml Dimethylformamid gelöst, mit 1 mMol Natriumhydrid versetzt und bei 50°C 1 1/2 Stunden gerührt. Nach der Zugabe katalytischer Mengen Natriumjodid versetzt man mit 1,2 mMol 6-Bromhexylcarbonsäuremethylester gelöst in 5 ml Dimethylformamid und hält anschließend weitere 5 Stunden bei dieser Temperatur. Zur Aufarbeitung gibt man Wasser zu, schüttelt mehrere Mals mit Äther aus, reinigt die organischen Phasen, trocknet und engt ein.

Chromatographie Tetrachlorkohlenstoff/Aceton 7 : 3

NMR	$\delta = 3.7$ ppm	(s)	COOCH ₃	3 Prot.
IR	1675 cm ⁻¹	$\nu_{\text{C}} = 0$		
	1705 cm ⁻¹	$\nu_{\text{C}} = 0$		
	1740 cm ⁻¹	$\nu_{\text{C}} = 0$		

c) (I)

1-(6-Methoxycarbonyl-hex-1-yl)-5-(3-hydroxy-3-äthynyl-oct-1-yl)-pyrrolidon-2

Eine Lösung von 10 mmol 1-(6-Methoxycarbonyl-hex-1-yl)-5-(3-oxo-oct-1-yl)-pyrrolidon-2 in 70 ml Äther wird unter Stickstoff auf -10°C gekühlt. Man gibt unter Rühren 12 ml einer 1 molaren Lösung von Lithiumacetylid in Tetrahydrofuran zu und rührt 30 Minuten nach. Bei 0°C gibt man anschließend $\sim 1,5$ ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung zu. Nach etwa zehn Minuten versetzt man mit wasserfreiem Magnesiumchlorid, saugt ab, engt ein und chromatographiert.

(SiO₂: Toluol/Essigester/Methanol 5 : 4 : 0,1)

NMR	$\delta = 3,6$ ppm	(s)	COOCH ₃	3 Prot.
	$\delta = 2,7$ ppm	(s)	C \equiv CH	1 Prot.
IR	1735 cm ⁻¹	$\nu_{\text{C}} = \text{O}$		
	1685 cm ⁻¹	$\nu_{\text{C}} = \text{O}$		

Beispiel 3:

2619638

a) (VIII)

1. 5-(3-Oxo-dec-1-yl)-pyrrolidon-2

Durch Hydrierung von 5-(3-Oxo-(E)-1-decen-1-yl)-pyrrolidon
nach Beispiel 2 a.

IR	1705 cm^{-1}	$\nu_{\text{C}} = \text{O}$
	1675 cm^{-1}	$\nu_{\text{C}} = \text{O}$

2. 5-(3-Oxo-4,4-dimethyl-oct-1-yl)-pyrrolidon-2

Durch Hydrierung von 5-(3-Oxo-(E)-1-octen-1-yl)-pyrrolidon-2
nach Beispiel 2 a.

NMR	$\delta = 1,05 \text{ ppm}$	(s)	$\text{C}(\text{CH}_3)_2$	6 Prot.
IR	1700 cm^{-1}	$\nu_{\text{C}} = \text{O}$		
	1670 cm^{-1}	$\nu_{\text{C}} = \text{O}$		

3. 5-(3-Oxo-4,4-dimethyl-5-äthoxy-pent-1-yl)-pyrrolidon-2

Durch Hydrierung von 5-(3-Oxo-4,4-dimethyl-5-äthoxy-(E)-1-penten-1-yl)-pyrrolidon-2 analog Beispiel 2 a.

NMR	$\delta = 0,9 \text{ ppm}$	(s)	$\text{C}(\text{CH}_3)_2$	6 Prot.
IR	1680 cm^{-1}	$\nu_{\text{C}} = \text{O}$		
	1710 cm^{-1}	$\nu_{\text{C}} = \text{O}$		

4. 5-[3-Oxo-4-(3-trifluormethylphenoxy)-but-1-yl]-pyrrolidon-2

Durch Hydrierung von 5-[3-Oxo-4-(3-trifluormethylphenoxy)-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2 analog Beispiel 2 a.

NMR $\delta = 4,5 \text{ ppm}$ (s) CH_2 2 Prot.
 IR 1680 cm^{-1} $\nu_{\text{C}} = \text{O}$
 1700 cm^{-1} $\nu_{\text{C}} = \text{O}$

Die unter 1 bis 4 synthetisierten Verbindungen werden als Rohprodukt für die weiteren Umsetzungen eingesetzt.

b) (IX)

1. 1-Allyl-5-(3-Oxo-dec-1-yl)-pyrrolidon-2

2,5 mMol 5-(3-Oxo-dec-1-yl)-pyrrolidon-2 werden in 15 ml Dimethylsulfoxid (getrocknet) gelöst und mit 3 mMol Kaliumhydroxid versetzt. Unter Eiskühlung tropft man 3 mMol Allylbromid gelöst in 3 ml Dimethylsulfoxid zu. Man rührt 2 Std. nach, wobei sich die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt. Man versetzt mit Wasser und extrahiert das Produkt mit Äther, vereinigt die organische Phasen, trocknet, engt ein und chromatographiert.

Die chromatographische Trennung erfolgt, ebenso wie in den folgenden 4 Beispielen, an Silicagel mit Toluol/Essigester 5 : 4 als Elutionsmittel.

NMR $\delta = 5,0 \div 6,2 \text{ ppm}$ (m) $\text{CH} = \text{CH}_2$ 3 Prot.
 IR 1700 cm^{-1} $\nu_{\text{C}} = \text{O}$
 1685 cm^{-1} $\nu_{\text{C}} = \text{O}$

2. 1-Allyl-5-(3-oxo-4,4-dimethyl-oct-1-yl)-pyrrolidon-2

Durch Alkylierung von 5-(3-Oxo-4,4-dimethyl-oct-1-yl)-pyrrolidon-2 mit Allylbromid analog Beispiel 3 b 1

NMR	$\delta = 5,0 - 6,2$ ppm	(m)	CH=CH ₂	3 Prot.
	$\delta = 1,05$ ppm	(s)	C(CH ₃) ₂	6 Prot.
IR	1705 cm ⁻¹	$\nu_{\text{C}} = \text{O}$		
	1675 cm ⁻¹	$\nu_{\text{C}} = \text{O}$		

3. 1-Allyl-5-(3-oxo-4,4-dimethyl-5-äthoxy-pent-1-yl)-pyrrolidon-2

Durch Alkylierung von 5-(3-Oxo-4,4-dimethyl-5-äthoxy-pent-1-yl)-pyrrolidon-2 mit Allylbromid analog Beispiel 3 b 1

NMR	$\delta = 0,9$ ppm	(s)	C(CH ₃) ₂	6 Prot.
	$\delta = 5,0 - 6,2$ ppm	(m)	CH=CH ₂	3 Prot.
IR	1680 cm ⁻¹	$\nu_{\text{C}} = \text{O}$		
	1705 cm ⁻¹	$\nu_{\text{C}} = \text{O}$		

4. 1-Allyl-5-[3-oxo-4-(3-trifluormethylphenoxy)-but-1-yl]-pyrrolidon-2

Durch Alkylierung von 5-[3-Oxo-4-(3-trifluormethylphenoxy)-but-1-yl]-pyrrolidon-2 mit Allylbromid analog Beispiel 3 b 1

NMR	$\delta = 4,5$ ppm	(s)	CH ₂	2 Prot.
	$\delta = 5,0 - 6,2$ ppm	(m)	CH=CH ₂	3 Prot.
	$\delta = 7,1 - 7,4$ ppm	(m)	aromatische Protonen	4 Prot.
IR	1680 cm ⁻¹	$\nu_{\text{C}} = \text{O}$		
	1700 cm ⁻¹	$\nu_{\text{C}} = \text{O}$		

5. 1-Allyl-5-(3-oxo-oct-1-yl)-pyrrolidon-2

Durch Alkylierung von 5-(3-Oxo-oct-1-yl)-pyrrolidon-2 mit Allylbromid analog Beispiel 3 b 1

NMR $\delta = 5,0-6,2$ ppm (m) $\text{CH}=\text{CH}_2$ 3 Prot.
 IR 1700 cm^{-1} $\nu_{\text{C}} = \text{O}$
 1675 cm^{-1} $\nu_{\text{C}} = \text{O}$

e) (X)

1. 1-Formylmethyl-5-(3-oxo-dec-1-yl)-pyrrolidon-2

0,02 Mol 1-Alkyl-5-(3-oxo-dec-1-yl)-pyrrolidon-2 werden in 100 ml Methylenchlorid gelöst und mit 10 ml Methanol versetzt. Man kühlt auf -78°C ab und leitet bei dieser Temperatur Ozon ein, bis die blaue Lösung sich nicht mehr entfärbt. Das Reaktionsgemisch wird auf -20°C erwärmt. Bei dieser Temperatur läßt man 0,2 Mol Dimethylsulfid zutropfen. Man entfernt das Kühlbad und beläßt den Reaktionskolben zwei Stunden bei Raumtemperatur. Es wird eingeeengt und chromatographiert.

(Silicagel; Chloroform, Aceton 8 : 2)

NMR $\delta = 9,6$ ppm CHO 1 Prot.

Wie vorstehend beschrieben werden die folgenden 1-Formylmethyl-Verbindungen durch Ozonolyse aus den 1-Allyl-Verbindungen hergestellt.

2. 1-Formylmethyl-5-(3-oxo-4,4-dimethyl-oct-1-yl)-pyrrolidon-2

Chromatographie: Chloroform/Aceton 8 : 2
 NMR $\delta = 9,6$ ppm CHO 1 Prot.

3. 1-Formylmethyl-5-(3-oxo-4,4-dimethyl-5-äthoxy-pent-1-yl)-pyrrolidon-2

Chromatographie: Tetrachlorkohlenstoff/Aceton 7 : 3
 NMR $\delta = 9,5$ ppm CHO 1 Prot.
 $\delta = 0,9$ ppm $C(CH_3)_2$ 6 Prot.

4. 1-Formylmethyl-5-[3-oxo-4-(3-trifluormethylphenoxy)-but-1-yl]-pyrrolidon-2

Chromatographie: Chloroform/Aceton 8 : 2
 NMR $\delta = 4,4$ ppm (s) CH_2 2 Prot.
 $\delta = 7,1-7,4$ ppm (m) Aromatische Protonen 4 Prot.
 $\delta = 9,3$ ppm CHO 1 Prot.

5. 1-Formylmethyl-5-(3-oxo-oct-1-yl)-pyrrolidon-2

Chromatographie: Chloroform/Essigester 4 : 1
 NMR $\delta = 9,6$ ppm CHO 1 Prot.

d) (XII)

1. 1-(6-Carboxy-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-oxo-dec-1-yl)-pyrrolidon-2

0,01 Mol Natriumhydrid werden in 5 ml Dimethylsulfoxid bei 60° C solange gerührt, bis die Wasserstoffentwicklung beendet ist. Dann kühlt man auf Raumtemperatur ab und gibt 5 mMol 4-Carboxy-butyl-triphenylphosphoniumbromid gelöst in 5 ml Dimethylsulfoxid zu. Es wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend läßt man 2 mMol 1-Formylmethyl-5-(3-oxo-dec-1-yl)-pyrrolidon-2 gelöst in 3 ml Dimethylsulfoxid zulaufen und erwärmt anschließend auf 50° C. Bei dieser Temperatur rührt man drei Stunden. Nach dem Abkühlen fügt man 40 ml Wasser zu und stellt mit 5 %iger Natriumhydrogensulfatlösung auf pH = 2. Es wird ausgeäthert, getrocknet und eingeengt.

Chromatographie: Chloroform/Methanol 95 : 5

NMR δ = 5,2-5,7 ppm (m) CH=CH 2 Prot

Wie vorstehend beschrieben werden die folgenden vier 1-(6-Carboxy-(Z)-2-hexen-1-yl)-Verbindungen aus den entsprechenden 1-Formylmethyl-Verbindungen durch Wittig-Reaktion mit dem 4-Carboxy-butyliden-triphenylphosphoran hergestellt.

2. 1-(6-Carboxy-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-oxo-4,4-dimethyl-oct-1-yl)-pyrrolidon-2

Chromatographie: Toluol/Äthylacetat/Eisessig 5 : 4 : 0,03

NMR $\delta = 5,3 - 5,5$ ppm (m) CH=CH 2 Prot.

$\delta = 1,05$ ppm (s) C(CH₃)₂ 6 Prot.

3. 1-(6-Carboxy-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-oxo-4,4-dimethyl-5-äthoxy-pent-1-yl)-pyrrolidon-2

Chromatographie: Äthylacetat/Eisessig 98 : 2

NMR $\delta = 5,3 - 5,5$ ppm (m) CH=CH 2 Prot.

$\delta = 0,9$ ppm (s) C(CH₃)₂ 6 Prot.

4. 1-(6-Carboxy-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-[3-oxo-4-(3-trifluormethyl-phenoxy)-but-1-yl]-pyrrolidon-2

Chromatographie: Chloroform/Methanol 95 : 5

NMR $\delta = 5,1-5,2$ ppm (m) CH=CH 2 Prot.

$\delta = 7,1-7,4$ ppm (m) Aromatische Protonen 4 Prot.

$\delta = 4,4$ ppm (s) CH₂ 2 Prot.

5. 1-(6-Carboxy-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-oxo-oct-1-yl)-pyrrolidon-2

Chromatographie: Äthylacetat/Eisessig 98 : 2

NMR $\delta = 5,2-5,5$ ppm (m) CH=CH 2 Prot.

6. 1-(5-Carboxy-(Z)-2-penten-1-yl)-5-(3-oxo-oct-1-yl)-pyrrolidon-2

Aus 1-Formylmethyl-5-(3-oxo-oct-1-yl)-pyrrolidon-2 und
3-Carboxypropylidentriphenylphosphoran nach Beispiel 3 d 1

Chromatographie: Äthylacetat/Eisessig 98 : 2

NMR $\delta = 5,1-5,3$ ppm (m) CH=CH 2 Prot.

7. 1-(7-Carboxy-(Z)-2-hepten-1-yl)-5-(3-oxo-oct-1-yl)-pyrrolidon-2

Aus 1-Formylmethyl-5-(3-oxo-oct-1-yl)-pyrrolidon-2 und
5-Carboxypentylidentriphenylphosphoran nach Beispiel 3 d 1

Chromatographie: Äthylacetat/Toluol/Eisessig 4 : 5 : 0,01

NMR $\delta = 5,2-5,4$ ppm (m) CH=CH 2 Prot.

e) (I)

1. 1-(6-Carboxy-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-hydroxy-dec-1-yl)-pyrrolidon-2

4 mMol wasserfreies Zinkchlorid werden in 10 ml Dimethoxy-
äthan suspendiert und 16 mMol Natriumborhydrid vorsichtig
zugegeben. Anschließend rührt man eine Stunde bei Raumtem-
peratur. Man filtriert ab und tropft zu der so erhaltenen
Lösung 0,8 mMol 1-(6-Carboxy-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-oxo-
dec-1-yl)-pyrrolidon-2 in 2 ml Dimethoxyäthan gelöst

innerhalb von 10 Minuten zu und rührt 2 1/2 Stunden bei Raumtemperatur nach. Man säuert mit Eisessig an, engt ein und chromatographiert (Silicagel; Äthylacetat/Eisessig 98 : 2)

NMR $\delta = 5,3-5,5$ ppm (m) CH=CH 2 Prot.
 IR 1680 cm^{-1} $\nu_{\text{C}} = \text{O}$
 1700 cm^{-1} $\nu_{\text{C}} = \text{O}$
 ~ 3200 cm^{-1} breite Absorption $\nu_{\text{O}} - \text{H}$

Die folgenden unter 2 bis 7 aufgeführten Verbindungen werden ebenso wie unter 1) beschrieben aus den zugrunde liegenden Ketonen durch Reduktion hergestellt. Die chromatographische Reinigung erfolgt dabei ausschließlich an Silicagel mit Äthylacetat/Eisessig 98 : 2

2. 1-(6-Carboxy-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-hydroxy-4,4-dimethyloct-1-yl)-pyrrolidon-2

NMR $\delta = 5,2-5,4$ ppm (m) CH=CH 2 Prot.
 $\delta = 0,95$ ppm (s) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 6 Prot.

3. 1-(6-Carboxy-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-hydroxy-4,4-dimethyl-5-äthoxy-pent-1-yl)-pyrrolidon-2

NMR $\delta = 5,1-5,3$ ppm (m) CH=CH 2 Prot.
 $\delta = 0,9$ ppm (s) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 6 Prot.
 $\delta = 1,1$ ppm (t) OCH_2CH_3 3 Prot.

4. 1-(6-Carboxy-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-[3-hydroxy-4-(3-trifluoromethylphenoxy)-but-1-yl]-pyrrolidon-2

NMR $\delta = 5,1-5,25$ ppm (m) CH=CH 2 Prot.
 $\delta = 4,4$ ppm (d) CH₂ 2 Prot.
 $\delta = 7,2-7,4$ ppm (m) aromatische Protonen 4 Prot.

5. 1-(6-Carboxy-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-hydroxy-oct-1-yl)-pyrrolidon-2

NMR $\delta = 5,2-5,4$ ppm (m) CH=CH 2 Prot.
 IR 1680 cm^{-1} } nicht vollständig getrennte $\nu_{\text{C}=\text{O}}$
 1700 cm^{-1} } -Absorptionen

6. 1-(5-Carboxy-(Z)-2-penten-1-yl)-5-(3-hydroxy-oct-1-yl)-pyrrolidon-2

NMR $\delta = 5,2-5,4$ ppm (m) CH=CH 2 Prot.
 1680 cm^{-1} $\nu_{\text{C}=\text{O}}$
 1700 cm^{-1} $\nu_{\text{C}=\text{O}}$

7. 1-(7-Carboxy-(Z)-2-hepten-1-yl)-5-(3-hydroxy-oct-1-yl)-pyrrolidon-2

NMR $\delta = 5,25-5,4$ ppm (m) CH=CH 2 Prot.
 IR Breite Absorption bei $1680 - 1700\text{ cm}^{-1}$ $\nu_{\text{C}=\text{O}}$

8. 1-(6-Carboxy-(Z)-hexen-1-yl)-5-(3-hydroxy-3-methyl-oct-1-yl)-pyrrolidon-2

Aus Verbindung von Beispiel 3 b 5 durch Umsetzung mit Methylmagnesiumjodid analog Beispiel 2 c.

Chromatographie: Toluol/Äthylacetat/Eisessig 50 : 50 : 2

NMR $\delta = 2,3$ ppm (s) CH_3 3 Prot.
 $\delta = 5,2-5,4$ ppm (m) $\text{CH}=\text{CH}$ 2 Prot.

9. 1-(6-Carboxy-(Z)-hexen-1-yl)-5-[3-hydroxy-3-(prop-2-en-1-yl)-oct-1-yl]-pyrrolidon-2

Aus Verbindung von Beispiel 3 b 5 durch Umsetzung mit Allylmagnesiumbromid analog Beispiel 2 c.

Chromatographie: Äthylacetat/Eisessig 98 : 2

NMR $\delta = 5,0-6,2$ ppm (m) $\text{CH}=\text{CH}$ und $\text{CH}=\text{CH}_2$ 5 Prot.

IR 1680 cm^{-1} und 1700 cm^{-1} zwei nicht scharf getrennte Absorptionsmaxima ($\nu_{\text{C}} = 0$)

10. 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-hydroxy-oct-1-yl)-pyrrolidon-2

1 mMol 1-(6-Carboxy-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-hydroxy-oct-1-yl)-pyrrolidon-2 werden in 10 ml 0,1 normaler wäßriger Natronlauge gelöst und anschließend das Lösungsmittel eingengt. Die restlichen Wasserspuren werden am Hochvakuum entfernt. Man gibt 8 ml Acetonitril zu und 10 ml Mol Methyljodid und

kocht fünf Stunden am Rückfluß. Die Reaktionslösung wird zwischen Wasser und Äther verteilt, die organische Phase getrocknet, eingengt und chromatographiert.

Elutionsmittel: Toluol/Äthylacetat/Methanol 5 : 4 : 0,3

NMR $\delta = 3,7$ ppm (s) COOCH_3 3 Prot.

$\delta = 5,2-5,35$ ppm (m) $\text{CH}=\text{CH}$ 2 Prot.

IR 1680 cm^{-1} $\nu_{\text{C}} = \text{O}$

1735 cm^{-1} $\nu_{\text{C}'} = \text{O}$

11. 1-(6-n-Hexoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-hydroxy-oct-1-yl)-pyrrolidon-2

Analog der vorstehenden Vorschrift aus 1-(6-Carboxy-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-hydroxy-oct-1-yl)-pyrrolidon-2 und n-Hexylbromid.

Chromatographie: Toluol/Äthylacetat/Methanol 5 : 4 : 0,1

NMR $\delta = 5,2-5,35$ ppm (m) $\text{CH}=\text{CH}$ 2 Prot.

$\delta = 4,2-4,4$ ppm (t) verbreitete COOCH_2- 2 Prot.
Signale

f) (I)

1-(6-Methoxycarbonyl-hex-1-yl)-5-(3-hydroxy-oct-1-yl)-pyrrolidon-2

Durch Hydrierung von 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-hydroxy-oct-1-yl)-pyrrolidon-2 analog Beispiel 1.

Physikalische Daten entsprechen denen von Beispiel 1 Nr. 1

g) (XVII)

5-(3-Hydroxy-oct-1-yl)-pyrrolidon 2

Durch Reduktion von 5-(3-Oxo-oct-1-yl)-pyrrolidon-2 mit
Zinkborhydrid analog Beispiel 3 e 1

Chromatographie: Chloroform/Methanol 95 : 5

IR 1780 cm^{-1} $\nu_{\text{C}} = 0$

MS $M^{\oplus} = 213$

h) (I)

1. 1-(6-Carboxy-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-hydroxy-oct-1-yl)-
pyrrolidon-2

Aus 5-(3-Hydroxy-oct-1-yl)-pyrrolidon-2 durch Alkylierung
mit 6-Brom-(Z)-4-hexen-1-carbonsäure analog Beispiel 3 b 1

Chromatographische Bedingungen und physikalisch-chemischen
Daten entsprechend Beispiel 3 e 5.

2. 1-(6-Carboxy-(E)-hexen-1-yl)-5-(3-hydroxy-oct-1-yl)-
pyrrolidon-2

Aus 5-(3-Hydroxy-oct-1-yl)-pyrrolidon-2 durch Alkylierung
mit 6-Brom-(E)-4-hexen-1-carbonsäure analog Beispiel 3 b 1.

Chromatographie: Äthylacetat/Eisessig 98 : 2

NMR $\delta = 5,1-5,35$ ppm CH = CH 2 Prot.

IR 1680 cm^{-1} und 1700 cm^{-1} zwei nicht vollständig
getrennte Absorptions-
maxima für $\nu_{\text{C}} = 0$

3. 1-(6-Carboxy-hex-1-yl)-5-(3-hydroxy-oct-1-yl)-pyrrolidon-2

Aus 5-(3-Hydroxy-oct-1-yl)-pyrrolidon-2 durch Alkylierung mit 6-Bromhexancarbonsäure analog Beispiel 2 b

Chromatographie: Äthylacetat/Eisessig 98 : 2

R_f -Wert: 0,25

i) (XIII)

5-[3-(Tetrahydropyran-2-yl-oxy)-3-methyl-oct-1-yl]-pyrrolidon-2

Durch Hydrierung von 5-[3-(Tetrahydropyran-2-yl-oxy)-3-methyl-(E)-1-octen-1-yl]-pyrrolidon-2 nach der in Beispiel 1 Nr. 1 gegebenen Vorschrift.

Chromatographie: Chloroform/Äthylacetat/Methanol 5 : 4 : 0,5

NMR $\delta = 4,65$ ppm breites Singulett O-CH-O 1 Prot.

$\delta = 2,1$ ppm (s) CH₃ 3 Prot.

IR 1680 cm⁻¹ $\nu_C = 0$

k) (XIV)

1-Allyl-5-[3-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)-3-methyl-oct-1-yl]-pyrrolidon-2

Aus 5-[3-(Tetrahydropyran-2-yl-oxy)-3-methyl-oct-1-yl]-pyrrolidon-2 durch Alkylierung mit Allylbromid analog Beispiel 3 b 1.

Chromatographie: Tetrachlorkohlenstoff/Aceton 7 : 3

NMR $\delta = 5,2-6,0$ ppm (m) CH=CH₂ 3 Prot.
 $\delta = 4,65$ ppm breites Singulett O-CH-O 1 Prot.
 $\delta = 2,05$ ppm (s) CH₃ 3 Prot.
 IR 1680 cm⁻¹ $\nu_{\text{C}} = 0$

1) (XV)

1-Formylmethyl-5-[3-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)-3-methyl-oct-1-yl]-pyrrolidon-2

Aus 1-Allyl-5-[3-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)-3-methyl-oct-1-yl]-pyrrolidon-2 durch Ozonolyse analog Beispiel 3 c 1.

Chromatographie: Toluol/Äthylacetat 5 : 4

NMR $\delta = 9,6$ ppm (s) CHO 1 Prot.
 $\delta = 4,6$ ppm breites Singulett O-CH-O 1 Prot.
 $\delta = 2,05$ ppm (s) CH₃ 3 Prot.

m) (XVI)

1-(6-Carboxy-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-[3-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)-3-methyl-oct-1-yl]-pyrrolidon-2

Analog Beispiel 3 d 1 aus 1-Formylmethyl-[3-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)-3-methyl-oct-1-yl]-pyrrolidon-2 und dem 4-Carboxy-butylden-triphenylphosphoran.

Chromatographie: Toluol/Äthylacetat/Eisessig 5 : 4 : 0,02

NMR $\delta = 5,2-5,5$ ppm (m) CH=CH 2 Prot.
 $\delta = 4,65$ ppm breites Singulett O-CH-O 1 Prot.

n (I)

1-(6-Carboxy-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-hydroxy-3-methyl-oct-1-yl)-pyrrolidon-2

0,05 Mol 1-(6-Carboxy-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-[3-tetrahydro-pyran-2-yl-oxy)-3-methyl-oct-1-yl]-pyrrolidon-2 werden in einem Gemisch aus 20 ml Äthanol und 10 ml 6 %iger wäßriger Oxalsäure 4 Stunden bei Raumtemperatur und anschließend 4 Stunden bei 40 - 45° C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend zwischen Äther und Wasser verteilt und die wäßrige Phase mehrere Mal mit Äther extrahiert, die organische Phase wird getrocknet, eingeengt und der Rückstand chromatographiert.

Chromatographische Bedingungen und physikalisch-chemische Eigenschaften s. Beispiel 3 e 8.

Beispiel 4:

a) (IV)

Die unter 1 bis 9 angegebenen Verbindungen werden aus den jeweils angegebenen Ausgangsmaterialien nach der in Beispiel 2 b angegebenen Vorschrift hergestellt. Bei den Alkylierungen mit einer Säure muß zu deren Neutralisation die entsprechende zusätzliche Menge an Natriumhydrid eingesetzt werden.

1. 1-(6-Carboxy-hex-1-yl)-5-[3-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)-(E)-1-decen-1-yl]-pyrrolidon-2

Aus 5-[3-(Tetrahydropyran-2-yl-oxy)-(E)-1-decen-1-yl]-pyrrolidon-2 und 6-Bromhexancarbonsäure.

2619638

Chromatographie: Äthylacetat/Toluol/Methanol 4 : 5 : 0,2

NMR $\delta = 4,4$ ppm breites Singulett O-CH-O 1 Prot.
 $\delta = 5,1-5,4$ ppm (m) CH=CH 2 Prot.

2. 1-(6-Carboxy-hex-1-yl)-5-[3-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)-4,4-dimethyl-(E)-1-octen-1-yl]-pyrrolidon-2

Aus 5-[3-(Tetrahydropyran-2-yl-oxy)-4,4-dimethyl-(E)-1-octen-1-yl]-pyrrolidon-2 und 6-Bromhexancarbonsäure.

Chromatographie: Äthylacetat/Eisessig 98 : 2

NMR $\delta = 1,0$ ppm (s) $C(CH_3)_2$ 6 Prot.
 $\delta = 5,2-5,4$ ppm (m) CH=CH 2 Prot.
 $\delta = 4,5$ ppm breites Singulett O-CH-O 1 Prot.

3. 1-(6-Carboxy-hex-1-yl)-5-[3-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)-5-phenyl-(E)-1-penten-1-yl]-pyrrolidon-2

Aus 5-[3-(Tetrahydropyran-2-yl-oxy)-5-phenyl-(E)-1-penten-1-yl]-pyrrolidon-2 und 6-Bromhexancarbonsäure.

Chromatographie: Tetrachlorkohlenstoff/Acetan 7 : 3

NMR $\delta = 4,4$ ppm breites Singnal O-CH-O 1 Prot.
 $\delta = 5,2-5,35$ ppm (m) CH=CH 2 Prot.
 $\delta = 7,3$ ppm (s) C_6H_5 5 Prot.

4. 1-(5-Carboxy-pent-1-yl)-5-[3-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)-(E)-1-octen-1-yl]-pyrrolidon-2

Aus 5-[3-(Tetrahydropyran-2-yl-oxy)-(E)-1-octen-1-yl]pyrrolidon-2 und 5-Brompentancarbonsäure.

Chromatographie: Äthylacetat/Eisessig 98 : 2

NMR δ = 4,35 ppm breites Signal O-CH-O 1 Prot.

δ = 5,3-5,45 ppm (m) CH=CH 2 Prot.

5. 1-(7-Carboxy-hept-1-yl)-5-[3-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)-(E)-1-octen-1-yl]-pyrrolidon-2

Aus 5-[3-(Tetrahydropyran-2-yl-oxy)-(E)-1-octen-1-yl]pyrrolidon-2 und 7-Brom-heptancarbonsäure.

Chromatographie: Äthylacetat/Eisessig 98 : 2

NMR δ = 4,40 ppm breites Singulett O-CH-O 1 Prot.

δ = 5,25-5,40 ppm (m) CH=CH 2 Prot.

6. 1-(6-Methoxycarbonyl-hex-1-yl)-5-[3-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)-4,4-dimethyl-5-äthoxy-(E)-1-penten-1-yl]-pyrrolidon-2

Aus 5-[3-(Tetrahydropyran-2-yl-oxy)-4,4-dimethyl-5-äthoxy-(E)-1-penten-1-yl]pyrrolidon-2 und 6-Bromhexancarbonsäuremethylester.

Chromatographie: Toluol/Äthylacetat/Methanol 5 : 4 : 0,3

NMR δ = 0,9 ppm (s) $C(CH_3)_3$ 6 Prot.

δ = 3,7 ppm (s) $COOCH_3$ 3 Prot.

δ = 5,2-5,4 ppm (m) CH=CH 2 Prot.

IR 1680 cm^{-1} $\nu_C = O$

1730 cm^{-1} $\nu_C = O$

7. 1-(6-Methoxycarbonyl-hex-1-yl)-5-[3-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)-3.4.4-trimethyl-5-äthoxy-(E)-1-penten-1-yl]-pyrrolidon-2

Aus 5-[3-(Tetrahydropyran-2-yl-oxy)-3.4.4-trimethyl-5-äthoxy-(E)-1-penten-1-yl]-pyrrolidon-2 und 6-Bromhexancarbonsäuremethylester.

Chromatographie: Toluol/Äthylacetat/Methanol 5 : 4 : 0,3

NMR	$\delta = 3,7$ ppm	(s)	COOCH ₃	3 Prot.
	$\delta = 0,95$ ppm	(s)	C(CH ₃) ₃	6 Prot.
	$\delta = 4,45$ ppm	breites Signal	-O-CH-O-	1 Prot.

IR	1680 cm ⁻¹	ν C = O
	1735 cm ⁻¹	ν C = O

8. 1-(6-Carboxy-hex-1-yl)-5-[3-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)-3-methyl-(E)-1-octen-1-yl]-pyrrolidon-2

Aus 5-[3-(Tetrahydropyran-2-yl-oxy)-3-methyl-(E)-1-octen-1-yl]-pyrrolidon-2 und 6-Bromhexancarbonsäure.

Chromatographie: Äthylacetat/Eisessig 98 : 2

NMR	$\delta = 1,95$ ppm	(s)	CH ₃	3 Prot.
	$\delta = 5,2-5,45$ ppm	(m)	CH=CH	2 Prot.

9. 1-(6-Carboxy-hex-1-yl)-5-[3-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)-3-(prop-2-en-yl)-(E)-1-octen-1-yl]-pyrrolidon-2

Aus 5-[3-(Tetrahydropyran-2-yl-oxy)-3-(prop-2-en-yl)-(E)-1-octen-1-yl]-pyrrolidon-2 und 6-Bromhexancarbonsäure

Chromatographie: Äthylacetat/Eisessig 98 : 2

NMR $\delta = 5,2 - 6,0$ ppm (m) CH=CH, CH=CH₂ 5 Prot.

$\delta = 4,45$ ppm (s, breit) O-CH-O 1 Prot.

b) (I)

Die unter 1 bis 9 angeführten Verbindungen werden, sofern nicht anders angegeben, durch Abspaltung der THP-Schutzgruppe aus den in Beispiel 4 a unter 1 bis 9 beschriebenen Verbindungen analog der in Beispiel 3 n angegebenen Vorschrift hergestellt.

1. 1-(6-Carboxy-hex-1-yl)-5-(3-hydroxy-(E)-1-decen-1-yl)-pyrrolidon-2

Chromatographie: Äthylacetat/Toluol/Eisessig 4 : 5 : 0,02

$R_f = 0,3$

NMR $\delta = 5,1 - 5,4$ ppm (m) CH=CH 2 Prot.

2. 1-(6-Carboxy-hex-1-yl)-5-(3-hydroxy-4,4-dimethyl-(E)-1-octen-1-yl)-pyrrolidon-2

Chromatographie: Äthylacetat/Eisessig 98 : 2

NMR $\delta = 1,0$ ppm (s) C(CH₃)₂ 6 Prot.

$\delta = 5,2 - 5,4$ ppm (m) CH=CH 2 Prot.

3. 1-(6-Carboxy-hex-1-yl)-5-(3-hydroxy-5-phenyl-
-(E)-1-penten-1-yl)-pyrrolidon-2

Chromatographie: Äthylacetat/Eisessig 98 : 2

NMR $\delta = 5,2-5,35$ ppm (m) CH=CH 2 Prot.

$\delta = 7,3$ ppm (s) C₆H₅ 5 Prot.

4. 1-(5-Carboxy-pent-1-yl)-5-(3-hydroxy-(E)-1-octen-1-yl)-
pyrrolidon-2

Chromatographie: Äthylacetat/Eisessig 98 : 2

R_f = 0,35

NMR $\delta = 5,3-5,45$ ppm (m) CH=CH 2 Prot.

5. 1-(7-Carboxy-hept-1-yl)-5-(3-hydroxy-(E)-1-octen-1-yl)-
pyrrolidon-2

Chromatographie: Äthylacetat/Eisessig 98 : 2

NMR $\delta = 5,25-5,40$ ppm (m) CH=CH 2 Prot.

IR 1680 cm⁻¹ - 1705cm⁻¹ nicht getrennte Absorption
 zweier VC = 0

6. 1-(6-Methoxycarbonyl-hex-1-yl)-5-(3-hydroxy-4.4-dimethyl-
5-äthoxy-(E)-1-penten-1-yl)-pyrrolidon-2

In Abwandlung der unter Beispiel 3 n gegebenen Vorschrift
 wird statt wäßriger/äthanolischer Oxalsäure eine 1 %ige
 Lösung von Oxalsäure in Methanol als Lösungsmittel angewandt.

2619638

Chromatographie: Toluol/Äthylacetat/Methanol 5 : 4 : 0,3

NMR $\delta = 0,9$ ppm (s) $C(CH_3)_3$ 6 Prot.
 $\delta = 3,7$ ppm (s) $COOCH_3$ 3 Prot.
 $\delta = 5,2-5,4$ ppm (m) $CH=CH$ 2 Prot.

IR 1680 cm^{-1} $\nu_C = O$
 1735 cm^{-1} $\nu_C = O$

7. 1-(6-Methoxycarbonyl-hex-1-yl)-5-(3-hydroxy-3.4.4-trimethyl-5-äthoxy-(E)-1-penten-1-yl]-pyrrolidon-2

Abspaltung der Ätherschutzgruppe wie vorstehend angegeben.

Chromatographie: Toluol/Äthylacetat/Methanol 5 : 4 : 0,3

NMR $\delta = 3,7$ ppm (s) $COOCH_3$ 3 Prot.
 $\delta = 0,95$ ppm (s) $C(CH_3)_3$ 6 Prot.

IR 1685 cm^{-1} $\nu_C = O$
 1735 cm^{-1} $\nu_C = O$

8. 1-(6-Carboxy-hex-1-yl)-5-(3-hydroxy-3-methyl-(E)-1-octen-1-yl)-pyrrolidon-2

Chromatographie: Äthylacetat/Eisessig 98 : 2

 $R_f = 0,35$

NMR $\delta = 1,95$ ppm (s) CH_3 3 Prot.
 $\delta = 5,25-5,40$ ppm (m) $CH=CH$ 2 Prot.

9. 1-(6-Carboxy-hex-1-yl)-5-(3-hydroxy-3-(propyl 2-en-yl)-
(E)-1-octen-1-yl)-pyrrolidon-2

Chromatographie: Äthylacetat/Eisessig 98 : 2

NMR $\delta = 5,2-6,0$ ppm (m) CH=CH, CH=CH₂ 5 Prot.

IR 1680-1705cm⁻¹ breite Absorption zwei nicht
 getrennte $\nu_C = 0$

c) (I)

1. 1-(6-Methoxycarbonyl-hex-1-yl)-5-(3-hydroxy-3-methyl-oct-
1-yl)-pyrrolidon-2

Analog Beispiel 1 Nr. 1 durch Hydrierung von 1-(6-Carboxy-hex-1-yl)-5-(3-hydroxy-3-methyl-(E)-1-octen-1-yl)-pyrrolidon-2 und anschließende Veresterung mit Diazometnan.

Physikalische Daten und chromatographische Bedingungen
 vgl. Beispiel 1 Nr. 16.

2. 1-(6-Carboxy-hex-1-yl)-5-(3-hydroxy-dec-1-yl)-pyrrolidon-2

Analog Beispiel 1 Nr. 1 durch Hydrierung von 1-(6-Carboxy-hex-1-yl)-5-(3-hydroxy-(E)-1-decen-1-yl)-pyrrolidon-2.

Chromatographie: Äthylacetat/Toluol 5 : 5 : 0,02

$R_f = 0,33$

d) (VI)

1-(6-Methoxycarbonyl-hex-1-yl)-5-(3-oxo-4,4-dimethyl-5-äthoxy-(E)-1-penten-1-yl)-pyrrolidon-2

Aus 5-(3-oxo-(E)-1-penten-1-yl)-4,4-dimethyl-5-äthoxy-(E)-1-penten-1-yl)-pyrrolidon-2 und 6-Bromhexancarbonsäuremethylester analog Beispiel 2 b

Chromatographie: Toluol/Äthylacetat/Methanol 5 : 4 : 0,3

NMR	$\delta = 0,9$ ppm	(s)	$C(CH_3)_3$	6 Prot.
	$\delta = 3,7$ ppm	(s)	$COOCH_3$	3 Prot.
	$\delta = 5,5-6,2$ ppm	(m)	$CH=CH$	2 Prot.

IR 1680 cm^{-1} $\nu_{C=O}$

e) (I)

1. 1-(6-Methoxycarbonyl-hex-1-yl)-5-(3-hydroxy-4,4-dimethyl-5-äthoxy-(E)-1-penten-1-yl)-pyrrolidon-2

Durch Reduktion der unter d) beschriebenen Verbindung mit Zinkborhydrid analog Beispiel 3 e 1.

Physikalisch-chemische Daten s. Beispiel 4 b 6.

2. 1-(6-Methoxycarbonyl-hex-1-yl)-5-(3-hydroxy-3,4,4-trimethyl-5-äthoxy-(E)-1-penten-1-yl)-pyrrolidon-2

Durch Umsetzung der unter 4 d) genannten Verbindung mit Methylmagnesiumjodid analog Beispiel 2 c.

Physikalisch-chemische Daten vgl. Beispiel 4 b 7.

f) (VII)

1-(6-Carboxy-hex-1-yl)-5-[3-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)-
3-methyl-oct-1-yl]-pyrrolidon-2

Aus 1-(6-Carboxy-hex-1-yl)-5-[3-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)-
3-methyl-(E)-1-octen-1-yl]-pyrrolidon-2 durch Hydrierung
analog Beispiel 1 Nr. 1.

Chromatographie: Toluol/Äthylacetat/Methanol 5 : 4 : 0,1
NMR δ = 4,4 ppm (s, verbreitet) O-CH-O

g) (I)

1-(6-Methoxycarbonyl-hex-1-yl)-5-(3-hydroxy-3-methyl-oct-
1-yl)-pyrrolidon-2

Aus der unter 4 f) beschriebenen Verbindung durch Abspaltung
der THP-Schutzgruppe und gleichzeitiger Veresterung der
Carboxygruppe analog Beispiel 4 b 6 jedoch p-Toluolsulfon-
säure als Katalysator statt Oxalsäure.

Physikalisch-chemische Daten vgl. Beispiel 1 Nr. 16.